



AUSLEGESCHRIFT 1 145 626

H 41141 IV d/12p

ANMELDETAG: 7. DEZEMBER 1960

BEKANNTMACHUNG

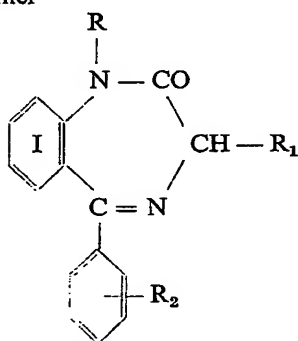
DER ANMELDUNG

UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 21. MÄRZ 1963

1

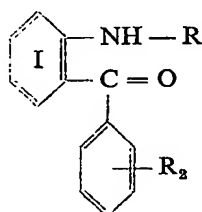
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3H-1,4-Benzodiazepin-2(1H)-on-derivaten der allgemeinen Formel



worin R ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl- oder Aralkylgruppe, R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercaptoalkyl-, Hydroxyaralkyl- oder Arylgruppe und R₂ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe bedeutet und der Ring I durch eine Trifluormethylgruppe monosubstituiert oder durch Halogenatome, Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxyalkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino- oder Acylaminogruppen mono- oder disubstituiert sein kann.

Die Alkyl- und Alkenylreste im Molekül sind vorzugsweise niedere Alkyl- bzw. niedere Alkenylreste, die geradkettig oder verzweigt sein können, wie die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert. Butyl-, Amyl-, Hexyl-, Allyl- oder Butenylgruppe. Unter den Halogenatomen in beiden Benzolkernen sind Chlor- und Bromatome bevorzugt. Die Aralkylgruppe ist vorzugsweise eine Benzylgruppe. Der Arylrest kann eine Phenylgruppe sein. Der Hydroxyaralkylrest kann z. B. eine p-Hydroxybenzylgruppe sein. Unter den Hydroxyalkylresten ist die Hydroxymethylgruppe bevorzugt, unter den Alkylmercaptoalkylresten die Methylmercaptoalkylgruppen.

Das Verfahren gemäß der Erfindung besteht darin, daß man ein 2-Amino-benzophenon der allgemeinen Formel



worin R und R₂ die oben angegebene Bedeutung be-

Verfahren zur Herstellung von 3H-1,4-Benzodiazepin-2(1H)-on-derivaten

Anmelder:

F. Hoffmann-La Roche & Co.

Aktiengesellschaft,

Basel (Schweiz)

Vertreter: Dr. G. Schmitt, Rechtsanwalt,
Lörrach (Bad.), Friedrichstr. 3

Beanspruchte Priorität:

V. St. v. Amerika vom 10. Dezember 1959, 15. Januar,
26. April und 27. Juni 1960 (Nr. 858 564, Nr. 2605,
Nr. 24 686 und Nr. 38 732)

Earl Reeder, Nutley, N. J.,

Leo Henryk Sternbach, Upper Montclair, N. J.,

Oscar Keller, Clifton, N. J.,

Norbert Steiger, Nutley, N. J.,

Arthur Stempel, Teaneck, N. J.,

Rodney Ian Fryer, West Orange, N. J. (V. St. A.),

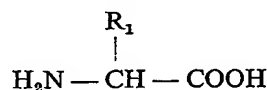
Gabriel Saucy, Riehen (Schweiz),

und George S. Sach, Belleville, N. J. (V. St. A.),

sind als Erfinder genannt worden

2

sitzen und der Ring I durch eine Trifluormethylgruppe monosubstituiert oder durch Halogenatome, Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxyalkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, Nitro- oder Acylaminogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, oder dessen Salze bei einer Temperatur von mindestens 80°C und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base der Pyridin-, Chinolin- oder Piperidinreihe mit einer α-Aminosäure der allgemeinen Formel



einem funktionellen Derivat oder einem Salz einer solchen Verbindung umsetzt und gegebenenfalls anschließend das erhaltene Reaktionsprodukt in an sich bekannter Weise nitriert, Nitrogruppen mittels Wasser-

stoff in Gegenwart von Raney-Nickel zu Amino-
gruppen reduziert und letztere acyliert.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren verwendete α -Aminosäure kann z. B. Glycin, α -Alanin, α -Aminophenyllessigsäure, Tyrosin oder Methionin sein. Es ist auch möglich, an Stelle der Aminosäuren funktionelle Derivate derselben zu verwenden, z. B. die Ester, vorzugsweise niedere Alkylester. Die Kondensation wird vorteilhaft bei einer Temperatur von 80 bis 120°C in Anwesenheit von Basen der Pyridin-, Chinolin- oder Piperidinreihe in einem Reaktionsmedium wie Pyridin oder Dimethylformamid durchgeführt. Weiter ist es vorteilhaft, wenn Ionen einer starken Säure im Reaktionsgemisch anwesend sind. Zu diesem Zweck ist es vorteilhaft, wenn eine der Substanzen im Reaktionsgemisch in Form des Salzes einer starken organischen oder anorganischen Säure vorliegt, z. B. Glycinhydrochlorid, Glycinäthylesterhydrochlorid, α -Alaninhydrochlorid, α -Alaninmethylesterhydrochlorid oder ein Teil des Pyridins als Pyridinhydrochlorid.

Die gegebenenfalls anschließende Nitrierung von erhaltenen 3H-1,4-Benzodiazepin-2(1H)-on-derivaten kann mittels Salpetersäure erfolgen, wobei eine oder zwei Nitrogruppen eingeführt werden können. Die Reduktion der Nitrogruppen wird katalytisch in Anwesenheit von Raney-Nickel durchgeführt. Durch Behandlung mit einem Säureanhydrid, z. B. einem solchen einer niederen Fettsäure, wie Essigsäureanhydrid, können die Aminogruppen acyliert werden.

Einige der beim erfindungsgemäßen Verfahren als Ausgangsstoffe verwendeten Benzophenone sind neu. Die Verfahren zur Herstellung der benötigten Ausgangsstoffe sind in den Ausführungsbeispielen angegeben.

Die Verfahrensprodukte weisen sedative, muskelrelaxierende oder antikonvulsive Eigenschaften auf. Sie können auch zur Behandlung von Spannungszuständen verwendet werden. Ihre Verabreichung erfolgt in der in der pharmazeutischen Praxis üblichen Weise.

Die folgenden Ausführungsbeispiele veranschaulichen das erfindungsgemäße Verfahren. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

Man versetzt eine Mischung von 23,2 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon, 15 g Glycin und 250 ml Pyridin mit 25 g wasserfreiem Chlorwasserstoff. Man destilliert 25 ml Pyridin ab und erhitzt die Reaktionsmischung 24 Stunden unter Rückfluß. Hierauf werden 50 ml Pyridin abdestilliert und nochmals 25 g Chlorwasserstoff eingeführt, worauf man 50 ml Pyridin abdestilliert. Nach jeder Destillation wird frisches Pyridin zugesetzt, um das Volumen konstant zu halten. Die Mischung wird unter Rückfluß 24 Stunden erhitzt und darauf im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen Benzol und Wasser verteilt und die Benzolschicht mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat engt man die Benzollösung im Vakuum ein. Das erhaltene 7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on wird aus einer Mischung von Äther—Petroläther umkristallisiert und mit siedendem Äther gewaschen. Man erhält farblose Plättchen vom Schmelzpunkt 216 bis 217°; Ausbeute: 2,9 g.

Beispiel 2

a) Eine Mischung von 23,15 g (0,1 Mol) 2-Amino-5-chlor-benzophenon, 20,8 g (0,15 Mol) Glycinäthyl-

esterhydrochlorid und 50 ml Pyridin wird erhitzt. Das Pyridin wird langsam abdestilliert, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 120 bis 125° hält und frisches Pyridin in derselben Menge zusetzt, wie es abdestilliert wird. Nach 4 Stunden sind 120 ml Pyridin übergegangen. Die Mischung wird hierauf im Vakuum zu einem Sirup eingeeengt und zwischen 200 ml Benzol und 200 ml Wasser verteilt. Man extrahiert die Benzollösung nochmals mit 200 ml Wasser, wobei eine geringe Menge des Reaktionsprodukts auskristallisiert, die abfiltriert wird. Die Benzolschicht wird abgetrennt, mit 100 ml Petroläther verdünnt und 15 Stunden bei 0° belassen. Das kristallisierte 7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on wird abfiltriert und bis zur annähernden Entfärbung mit Benzol und schließlich mit etwas Petroläther gewaschen. Man erhält 14 g eines Produkts vom Schmelzpunkt 212 bis 215°. Hierauf wird das Produkt aus einer Mischung von Aceton und Äther umkristallisiert; Schmelzpunkt: 215 bis 216°.

b) Zu einer Lösung von 13,5 g 7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in 65 ml konzentrierter Schwefelsäure wird unter lebhaftem Rühren eine Mischung von 2,3 ml rauchender Salpetersäure und 3 ml konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt, wobei man die Temperatur unter 0° hält. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei 0° gerührt und hierauf auf Eis gegossen. Man neutralisiert mit Ammoniumhydroxyd, filtriert das ausgeschiedene rohe Reaktionsprodukt ab und wäscht mit Äther. Nach Umkristallisieren aus Methylenchlorid erhält man 9-Nitro-7-chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in Form von leichtgelblichen Plättchen vom Schmelzpunkt 234 bis 235°.

Beispiel 3

Eine Mischung von 22 g (100 mMol) 2-Amino-5-methyl-benzophenon, 21 g (150 mMol) Glycinäthylesterhydrochlorid und 120 ml Pyridin wird unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde destilliert man 10 ml Pyridin ab. Die Reaktionsmischung wird hierauf 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt, im Vakuum zu einem Sirup eingeeengt und mit Äther und Wasser verdünnt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert teilweise aus und wird abfiltriert. Die Ätherschicht wird abgetrennt, im Vakuum eingeeengt und das erhaltene rohe Öl abermals 20 Stunden mit 21 g Glycinäthylesterhydrochlorid in siedendem Pyridin behandelt. Man arbeitet die Reaktionsmischung wie vorstehend beschrieben auf und erhält weitere Mengen des Reaktionsprodukts; Gesamtausbeute: 16,5 g. Die vereinigten Produkte werden mit Aktivkohle in siedendem Äthanol behandelt, die Äthanollösung nach dem Filtrieren eingeeengt und das Produkt aus Aceton umkristallisiert, wobei man das 7-Methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in Prismen vom Schmelzpunkt 209 bis 210° erhält.

Beispiel 4

Eine Mischung von 39 g 2-Amino-3,5-dimethyl-benzophenon, 40 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 200 ml Pyridin werden unter Rückfluß erhitzt. Nach 5 Stunden destilliert man 10 ml Pyridin ab und fügt weitere 36 g Glycinäthylesterhydrochlorid zu. Die Reaktionsmischung wird hierauf 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt, im Vakuum eingeeengt und mit Äther und Wasser verdünnt. Die Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen, abgetrennt und im Vakuum

eingengt. Das zurückbleibende rohe Öl wird in Äther gelöst und zum Kristallisieren stehengelassen. Man erhält 8 g 7,9-Dimethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on, welches durch Behandlung mit Aktivkohle und Äthanol und durch Kristallisation aus Aceton gereinigt wird; F. 210 bis 211°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: Eine Mischung von 50 g 2-Benzamido-3,5-dimethyl-benzophenon, 170 ml Eisessig, 215 ml konzentrierte Schwefelsäure und 115 ml Wasser wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, gekühlt, mittels Natronlauge alkalisch gestellt, mit Eis verdünnt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende gelbe Öl verfestigt sich nach 2 Wochen und wird hierauf aus Petroläther umkristallisiert. Man erhält 2-Amino-3,5-dimethyl-benzophenon in Form von schweren gelben Plättchen, die bei 68 bis 70° schmelzen.

Beispiel 5

Eine Mischung von 18,5 g 2-Amino-3,5-dichlor-benzophenon, 14 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 150 ml Pyridin wird unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stunden destilliert man 20 ml Pyridin ab und setzt weitere 14 g Glycinäthylesterhydrochlorid zu. Die Reaktionsmischung wird weitere 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt, im Vakuum eingengt und hierauf mit Äther und Wasser verdünnt. Das 7,9-Dichlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on kristallisiert aus, wird abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert; Schmelzpunkt 207 bis 208°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: Eine Lösung von 60,2 g 2-Acetamido-5-chlor-benzophenon in einer Mischung von 137 ml Essigsäure und 82 ml Salpetersäure wird mit Chlorwasserstoff gesättigt. Die Mischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur stehengelassen, mit Wasser verdünnt und hierauf mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösung wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Äther gelöst und durch Zusatz von Petroläther kristallisiert, wobei man farblose Prismen von 2-Acetamido-3,5-dichlor-benzophenon erhält, welches bei 143 bis 144° schmilzt.

Eine Mischung von 72 g 2-Acetamido-3,5-dichlor-benzophenon, 600 ml Alkohol und 600 ml konzentrierter Salzsäure wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt, hierauf mit Eis verdünnt, mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird getrocknet und eingengt. Man erhält 2-Amino-3,5-dichlor-benzophenon, das aus einer Mischung von Äther und Petroläther umkristallisiert wird und gelbe Prismen vom Schmelzpunkt 93 bis 94° bildet.

Beispiel 6

Eine Mischung von 11 g (41 mMol) 2-Amino-5,4'-dichlor-benzophenon, 8,3 g (60 mMol) Glycinäthylesterhydrochlorid und 200 ml Pyridin wird unter Rückfluß erhitzt. Nach 3 Stunden destilliert man 20 ml Pyridin ab und setzt weitere 8,3 g Glycinäthylesterhydrochlorid zu. Die Reaktionsmischung wird hierauf nochmals 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt, im Vakuum eingedampft und mit Äther und Wasser verdünnt. Das auskristallisierte 7-Chlor-5-(4'-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on wird abfiltriert (Ausbeute: 8 g), durch Behandlung mit Aktivkohle und Alkohol

entfärbt und aus Alkohol umkristallisiert; Schmelzpunkt 247 bis 248°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: Zu einer auf 120° erhitzten Schmelze von p-Chloranilin werden unter Rühren 750 ml p-Chlorbenzoylchlorid zugesetzt, wobei eine lebhafte Entwicklung von Chlorwasserstoff eintritt. Die Mischung verfestigt sich hierauf und wird durch Erhitzen auf 200° geschmolzen. Bei dieser Temperatur trägt man 500 g wasserfreies Zinkchlorid ein. Man setzt das Rühren fort und erhitzt die Mischung 2 Stunden auf 230 bis 242°. Sie wird hierauf in 1 l 0,5 n-Salzsäure gegossen. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wird abfiltriert, pulverisiert, in 1 l 0,5 n-Salzsäure suspendiert und die Suspension 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Hierauf kühlt man die Mischung ab, filtriert das harzartige Material ab und löst es in einer Mischung von 14 l Essigsäure und 3 l konzentrierter Salzsäure. Die Lösung wird 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 4 l Benzol gelöst und mit einem Überschuß von Alkali gerührt. Das ausgeschiedene Natrium-p-chlorbenzoat wird abfiltriert und die wäßrige Schicht verworfen. Die Benzolschicht wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 2-Amino-5,4'-dichlor-benzophenon, welches aus Alkohol umkristallisiert wird und gelbe Nadeln bildet, die bei 118 bis 119° schmelzen.

Eine Mischung von 11,6 g (40 mMol) 2-Amino-5-brom-4'-methyl-benzophenon, 8,3 g (60 mMol) Glycinäthylesterhydrochlorid und 200 ml Pyridin wird unter Rückfluß erhitzt. Nach 5 Stunden werden 10 ml Pyridin abdestilliert. Die Reaktionsmischung wird hierauf weitere 14 Stunden unter Rückfluß erhitzt, im Vakuum eingengt und mit Äther und Wasser verdünnt. Ein Teil des Reaktionsproduktes kristallisiert aus und wird abfiltriert. Die Ätherschicht wird abgetrennt, im Vakuum eingedampft und das zurückbleibende rohe Öl nochmals 20 Stunden mit 6,3 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 100 ml siedendem Pyridin behandelt. Die Mischung wird in analoger Weise, wie vorstehend beschrieben, aufgearbeitet, wobei man weitere Mengen des Reaktionsproduktes erhält (Gesamtausbeute: 8,7 g). Das erhaltene 7-Brom-5-(p-tolyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on wird durch Behandlung mit Aktivkohle in siedendem Äthanol entfärbt und aus Aceton umkristallisiert; Schmelzpunkt 239 bis 240°C.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: 995 g p-Toluychlorid werden unter Rühren bei 120° mit 500 g p-Bromanilin versetzt, wobei eine lebhafte Entwicklung von Chlorwasserstoff eintritt. Die Reaktionsmischung verfestigt sich und wird durch Erhitzen auf 200° geschmolzen. Sodann setzt man unter Rühren 500 g wasserfreies Zinkchlorid zu, wobei abermals Chlorwasserstoff entwickelt wird. Die Reaktionsmischung wird 2 Stunden auf 230° erhitzt und hierauf unter Rühren in 2 l 0,5 n-Salzsäure gegossen. Das ausgeschiedene Reaktionsprodukt wird abfiltriert, pulverisiert, in 4 l 0,5 n-Salzsäure suspendiert und eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Man kühlt die Reaktionsmischung, filtriert das nasse harzartige Material ab und löst es in einer Mischung von 1,5 l Essigsäure und 0,75 l konzentrierter Salzsäure. Die Lösung wird 18 Stunden erhitzt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 3 l Benzol und einem Überschuß von Natriumhydroxyd versetzt. Das ausgeschiedene Natriumsalz der p-Toluylsäure wird abfiltriert und die wäßrige Schicht verworfen. Die Benzolschicht wird

mit 2 n-Natronlauge und hierauf mit einem Überschuß von 2 n-Salzsäure gewaschen. Die Benzolschicht wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 2-Amino-5-brom-4'-methyl-benzophenon, welches nach Umkristallisieren aus einer Mischung von Benzol und Petroläther gelbliche Plättchen bildet, die bei 105 bis 106° schmelzen.

Beispiel 8

Eine Mischung von 23,15 g (0,1 Mol) 2-Amino-5-chlor-benzophenon, 23 g (0,15 Mol) d,l- α -Alanin-äthylesterhydrochlorid und 50 ml Pyridin wird erhitzt. Das Pyridin wird langsam abdestilliert, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches durch Zusatz von frischem Pyridin im selben Ausmaß, wie es abdestilliert wird, auf 120 bis 126° hält. Man destilliert 4 Stunden, wobei insgesamt 50 ml Pyridin übergehen. Die Reaktionsmischung wird hierauf im Vakuum zu einem Sirup eingeeengt und diese in 100 ml Wasser und einer Mischung von 160 ml Benzol und 40 ml Diäthyläther verteilt. Die organische Phase wird nach zweimal mit Wasser (80 und 50 ml) extrahiert. Die Benzol-Äther-Lösung wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das erhaltene gummiartige Produkt wird in 150 ml Äther gelöst, aus welchem das Reaktionsprodukt, 7-Chlor-3-methyl-5-phenyl-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on, kristallisiert; F. 217 bis 219°; Ausbeute: 6,9 g.

In analoger Weise, wie vorstehend beschrieben, kann 7-Nitro-5-phenyl-3-methyl-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 219 bis 221° erhalten werden.

Beispiel 9

a) Eine Mischung von 16,8 g 2-Amino-benzophenon, 11,9 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 200 ml Pyridin wird unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde destilliert man 20 ml Pyridin ab. Die Reaktionsmischung wird weitere 15 Stunden erhitzt, worauf man weitere 11,9 g Glycinäthylesterhydrochlorid zusetzt und weitere 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingeeengt und mit Äther und Wasser verdünnt. Es kristallisiert 5-Phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on aus, das abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert wird. Es bildet farblose rhombische Prismen, die bei 182 bis 183° schmelzen; Ausbeute: 68%.

b) 12 g (0,05 Mol) 5-Phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on werden in 16 ml konzentrierter Schwefelsäure durch halbstündiges Rühren bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird tropfenweise mit einer gekühlten Mischung von 3,5 ml konzentrierter Schwefelsäure und 3,5 ml rauchender Salpetersäure (90%; $d = 1,50$) versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches steigt langsam auf 40° an. Man rührt hierauf 2 Stunden bei 30° und läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Man gießt die Reaktionsmischung unter Rühren auf 1 kg zerkleinertes Eis und rührt 2 Stunden. Der gelbe Niederschlag wird abfiltriert, mit etwa 1,5 l Eiswasser gewaschen und über Nacht getrocknet.

Das rohe Reaktionsprodukt wird gemahlen und in 200 ml Wasser suspendiert, welches 50 ml einer 20%igen Natriumacetatlösung und einige Tropfen Antischaummittel enthält. Nach halbstündigem Rühren ist die Reaktionsmischung gegen Kongorotpapier nicht mehr sauer. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und trocken gesaugt (Ausbeute: 7 g). Das erhaltene 7,9-Dinitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on wird zweimal aus 40%igem Äthanol

umkristallisiert, wobei man gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 240° erhält.

c) 48 g (0,2 Mol) 5-Phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on werden in 250 ml konzentrierter Schwefelsäure durch halbstündiges Rühren bei 15° gelöst. Die Lösung wird hierauf auf 0° abgekühlt und mit einer Mischung von 9,1 ml rauchender Salpetersäure (90%; $d = 1,50$) und 11,8 ml konzentrierter Schwefelsäure unter Rühren tropfenweise versetzt, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches zwischen -5 und 0° hält. Nach vollständigem Zusatz der Salpetersäure-Schwefelsäure-Mischung rührt man 1 Stunde und läßt das Reaktionsgemisch hierauf über Nacht im Kühlschrank stehen.

Die Mischung wird hierauf unter Rühren und Kühlen auf 0° zu 2 kg zerkleinertem Eis zugetropft. Nach 1stündigem Rühren in der Kälte versetzt man bei 0° tropfenweise mit 640 ml konzentriertem Ammoniak, wobei ein pH-Wert von 8 erreicht wird. Man rührt $\frac{1}{2}$ Stunde weiter, filtriert das rohe Reaktionsprodukt ab, wäscht mit einer geringen Menge Eiswasser und saugt über Nacht trocken. Das rohe Reaktionsprodukt wird in einer Mischung von 100 ml Methylenchlorid und 1700 ml Alkohol suspendiert. Man setzt 50 g Aktivkohle zu und erhitzt die Mischung 2 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemperatur versetzt man mit 15 g Diatomeenerde als Filtrationshilfe und erhitzt weitere $1\frac{1}{2}$ Stunden unter Rückfluß. Die Mischung wird heiß filtriert und das klare, leichtgelbliche Filtrat unter Rühren im Vakuum auf dem Dampfbad auf etwa 600 ml eingeeengt. Dieses Konzentrat wird gerührt und in Eis etwa 2 Stunden gekühlt. Das ausgeschiedene, kristallisierte Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit etwas Petroläther gewaschen und trocken gesaugt (Ausbeute: 33 g). Man erhält 7-Nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on, welches aus einer Mischung von 1000 ml Alkohol und 50 ml Methylenchlorid umkristallisiert wird, wobei man weiße Prismen vom Schmelzpunkt 224 bis 225° erhält.

d) 12 g (0,05 Mol) 5-Phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on werden in 65 ml konzentrierter Schwefelsäure unter Rühren bei 10° gelöst. Die Mischung wird auf 0° abgekühlt und hierauf tropfenweise während einer Stunde mit einer Lösung von 5,3 g Kaliumnitrat in 30 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt, wobei man die Reaktionstemperatur unter 25° hält. Die Reaktionsmischung wird dann $2\frac{1}{2}$ Stunden auf 50° erwärmt und hierauf unter Rühren und Kühlen auf 0° tropfenweise zu 500 g zerkleinertem Eis zugesetzt.

Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank wird die Reaktionsmischung durch tropfenweisen Zusatz von 260 ml konzentriertem Ammoniak bei 0° auf den pH-Wert 8 eingestellt. Das rohe Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit etwas Eiswasser gewaschen, trocken gesaugt und hierauf aus 125 ml siedendem Chlorbenzol kristallisiert. Man erhält 7-Nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in Form von leichtgelblichen Prismen; F. 216 bis 217°; Ausbeute: 9 g.

e) Eine Suspension von 5,6 g (0,02 Mol) 7-Nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on wird in einem Schüttelautoklav unter Verwendung von Raney-Nickel als Katalysator und unter einem Wasserstoffdruck von etwa 18 Atmosphären katalytisch reduziert. Die Wasserstoffaufnahme war bei 58° 100% der Theorie. Der Katalysator wird sodann abfiltriert und das klare, farblose Filtrat im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von 75 ml

Acetonitril und 25 ml Äthanol kristallisiert, wobei man farblose Prismen von 7-Amino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 236 bis 239° erhält; Ausbeute: 94%.

f) 14 g (0,056 Mol) 7-Amino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on und 100 ml Pyridin werden im Wasserbad bei 40° 1 Stunde gerührt, wobei man eine feine Suspension erhält. Sodann versetzt man bei 10 bis 15° unter leichter Kühlung tropfenweise mit 15 ml Essigsäureanhydrid. Die entstehende klare Lösung wird bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt und hierauf über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Die leicht braungefärbte Reaktionsmischung wird im Vakuum auf dem Dampfbad zur Trockene eingedampft. Um Spuren von Essigsäureanhydrid zu entfernen, versetzt man mit Äthanol und destilliert diesen wieder ab und wiederholt diesen Vorgang mehrere Male. Der Rückstand wird in 500 ml Äthanol unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Nach Einengen des Filtrates auf 200 ml erhält man 7-Acetamido-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on, welche sich in weißen Nadeln vom Schmelzpunkt 278 bis 279° ausscheidet; Ausbeute: 9,5 g.

Beispiel 10

Eine Mischung von 22,5 g (0,1 Mol) 2-Amino-4,5-dimethyl-benzophenon, 21 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 300 ml Pyridin wird unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde destilliert man 21 ml Pyridin ab und setzt weitere 21 g Glycinäthylesterhydrochlorid zu. Das Reaktionsgemisch wird 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt und zuerst teilweise unter Atmosphärendruck und hierauf im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther und Wasser versetzt und das ausgeschiedene 7,8-Dimethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on abfiltriert (Ausbeute: 20 g). Nach dem Umkristallisieren aus Methanol erhält man farblose Prismen vom Schmelzpunkt 255 bis 256°.

Beispiel 11

Eine Mischung von 27,6 g 2-Amino-5-brom-benzophenon, 21 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 300 ml Pyridin wird unter Rückfluß erhitzt. Nach einer Stunde destilliert man 21 ml Pyridin ab und versetzt mit weiteren 21 g Glycinäthylesterhydrochlorid. Das Reaktionsgemisch wird hierauf 15 Stunden erhitzt und zuerst teilweise unter Atmosphärendruck und hierauf im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther und Wasser versetzt und das rohe kristallisierte 7-Brom-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on abfiltriert (Ausbeute: 4 g). Nach Umkristallisieren aus Aceton erhält man farblose Prismen vom Schmelzpunkt 220 bis 221°.

Beispiel 12

2 g 2-Amino-5-trifluormethyl-benzophenon in 5 ml Pyridin werden 1 bis 1½ Stunden mit 2,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid unter Rückfluß erhitzt. Sodann versetzt man mit 1,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 2 ml Pyridin. Man destilliert 3 ml des Lösungsmittels ab und setzt das Erhitzen unter Rückfluß weitere 2 bis 2½ Stunden fort. Die Reaktionsmischung wird mit Benzol extrahiert und die organische Schicht mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man

ein rohes Öl, das in Hexan gelöst wird. Nach 2tägigem Stehen bei 0° scheidet sich reines kristallisiertes 7-Trifluormethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on aus, das abfiltriert wird; Schmelzpunkt 198 bis 199°; Ausbeute: 25%.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: 80 g Natriumnitrit werden unter Rühren langsam zu 460 ml konzentrierter Schwefelsäure zugesetzt. Nach Erhitzen auf 70° erhält man eine klare Lösung. Diese Lösung wird gekühlt und bei einer Temperatur zwischen 10 und 20° langsam mit 200 g 2-Chlor-5-trifluormethylanilin versetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei 20° gerührt und hierauf in eine Mischung von 200 g Natriumchlorid und 1,6 kg Eis gegossen. Man filtriert das überschüssige Natriumchlorid ab und versetzt das Filtrat mit einer Lösung von 280 g Zinkchlorid in 300 ml Wasser, wobei sich ein Zinkchloriddoppelsalz der entsprechenden Diazoniumverbindung abscheidet. Nach dem Stehen über Nacht bei 0° filtriert man das Doppelsalz ab und wäscht mit einer kalten gesättigten Salzlösung.

Zu einer Lösung von 120 g Natriumcyanid und 72 g Cuprocyanid in 300 ml Wasser setzt man unter Rühren und Kühlen mit Eis 291 g des nassen Zinkchloriddoppelsalzes zu. Nach dem Zusatz von 24 g Natriumcarbonat wird die Reaktionsmischung zuerst 1 Stunde bei 20° und hierauf eine weitere halbe Stunde bei 70° gerührt. Die Reaktionsmischung wird gekühlt und mit Äther extrahiert, wobei man rohes 2-Chlor-5-trifluormethylbenzonitril erhält. Dieses wird durch Dampfdestillation und Kristallisation des organischen Teiles des Destillates aus Hexan gereinigt. Die reine Verbindung schmilzt bei 39 bis 40°.

Zu einer Lösung von Phenylmagnesiumbromid, welche man aus 9,5 g Magnesium, 58,5 g Brombenzol und 500 ml wasserfreiem Äther herstellt, setzt man unter Rühren eine Lösung von 39 g 2-Chlor-5-trifluormethylbenzonitril in 200 ml Benzol zu. Man destilliert 400 ml des Lösungsmittels ab und erhitzt das Reaktionsgemisch 16 Stunden unter Rückfluß. Man zersetzt den Grignard-Komplex mit 40 g Ammoniumchlorid und 200 g Eis und extrahiert die Mischung mit Benzol. Aus der Benzollösung wird durch Zusatz von 40 ml konzentrierter Salzsäure das 2-Chlor-5-trifluormethylbenzophenonimin-hydrochlorid ausgefällt. Es wird abfiltriert, mit Benzol gewaschen und im Vakuum getrocknet; Schmelzpunkt 248 bis 251°.

60 g 2-Chlor-5-trifluormethylbenzophenonimin-hydrochlorid werden über Nacht mit einer Mischung von 300 ml Toluol und 300 ml 25%iger Schwefelsäure unter Rühren zum Sieden unter Rückfluß erhitzt. Die Toluolschicht wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Hexan, wobei man reines 2-Chlor-5-trifluormethylbenzophenon vom Schmelzpunkt 39 bis 40° erhält.

50 g 2-Chlor-5-trifluormethylbenzophenon und 500 ml konzentriertes wäßriges Ammoniak werden in einem geschlossenen Gefäß 10 Stunden bei 140° in Anwesenheit von 10 g Cuprochlorid als Katalysator umgesetzt. Das Reaktionsprodukt wird mit Äther extrahiert, der Ätherextrakt im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Hexan gelöst. Die erhaltene Lösung wird durch Chromatographie an der 10fachen Menge neutralen Aluminiumoxyds (Brockmannaktivität II) gereinigt. Durch Eluierung mit einer Hexan-Äther-Mischung (1 : 1) und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 2-Amino-5-trifluormethylbenzophenon,

das, aus Hexan umkristallisiert, gelbliche Kristalle vom Schmelzpunkt 81 bis 82° bildet.

Beispiel 13

Eine Mischung von 2 g 2-Amino-4-trifluormethylbenzophenon, 2,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 5 ml Pyridin wird 1½ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Hierauf setzt man noch 1,0 g Glycinerhydrochlorid in 2 ml Pyridin zu und destilliert 3 ml des Lösungsmittels ab. Die erhaltene dunkle Lösung wird weitere 2½ Stunden unter Rückfluß erhitzt und hierauf mit Benzol extrahiert. Die Benzollösung wird mit Wasser gewaschen und eingeeengt, wobei man ein Öl erhält, welches aus einer Mischung von Äther und Hexan kristallisiert wird. Das erhaltene 8-Trifluormethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on (Ausbeute: 1 g) vom Schmelzpunkt 180 bis 183° wird aus Benzol umkristallisiert, worauf es farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 184 bis 186° bildet.

Das 2-Amino-4-trifluormethylbenzophenon kann auf folgende Weise erhalten werden:

75,9 g Natriumnitrit werden unter Rühren langsam zu 445 ml konzentrierter Schwefelsäure bei 0 bis 10° zugesetzt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionsmischung ohne äußere Kühlung gerührt, wobei die Temperatur auf etwa 70° ansteigt und die Lösung trüb wird. Nach dem Kühlen auf 30° setzt man im Laufe von 2 Stunden in kleinen Portionen 206 g 2-Nitro-4-trifluormethylanilin zu und hält die Temperatur bei 30 bis 35°. Sodann rührt man weitere 1½ Stunden bei Raumtemperatur. Die Reaktionsmischung wird hierauf auf 1,35 kg Eis gegossen. Eine geringe Menge unlöslichen Materials wird abfiltriert, und das Filtrat wird mit 270 g Zinkchlorid behandelt, welches in einer geringen Menge Wasser gelöst ist. Nach mehrstündiger Kühlung auf 0° wird das ausgeschiedene Diazoniumzinkchloriddoppelsalz abfiltriert und mit einer geringen Menge konzentrierter Natriumchloridlösung gewaschen. Zu einer kalten Lösung von 147 g Natriumcyanid und 89,5 g Cuprocyanid in 750 ml Wasser wird die nasse Diazoniumverbindung in kleinen Portionen zugesetzt. Während des Zusatzes hält man die Temperatur unter 20°. Nach Zusatz von 30 g Natriumbicarbonat wird das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur 2 Stunden gerührt und hierauf ½ Stunde auf dem Dampfbad auf 70° erhitzt. Nach dem Kühlen versetzt man mit Wasser und Äther, säuert an, filtriert und extrahiert das Filtrat in üblicher Weise mit Äther, wobei man ein Öl erhält, welches durch Destillation gereinigt wird. Die zwischen 65 und 110°/1 bis 2 mm Hg übergehenden Fraktionen verfestigen sich und stellen 2-Nitro-4-trifluormethylbenzonitril dar.

96,0 g des so erhaltenen Nitrils werden bei Raumtemperatur in 2,5 l Methanol und unter Verwendung von drei Teelöffeln Raney-Nickel als Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme von 1,15 l Wasserstoff, was etwa nach 2 Stunden der Fall ist, kommt die Wasserstoffaufnahme praktisch zum Stillstand. Der Katalysator wird hierauf abfiltriert und das Filtrat im Vakuum auf ein geringes Volumen eingeeengt. Wiederholte Kristallisationen des Rückstandes aus einer Mischung von Äther und Petroläther liefern kristallisiertes 2-Amino-4-trifluormethylbenzoesäureamid, welches bei 148 bis 152° schmilzt. Umkristallisieren liefert ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 151 bis 152° C.

19 g des so erhaltenen Amids werden ½ Stunde unter Rühren in 200 ml 50volumprozentiger Schwefelsäure unter Rückfluß erhitzt. Man erhält eine gelbliche Lösung, die über 500 g Eis gegossen wird. Der Niederschlag wird abgenutscht, gründlich mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 65° getrocknet, wobei man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 173 bis 175° erhält. Durch Umkristallisation aus Äthanol-Wasser erhält man reine 4-Trifluormethyl-anthranilsäure in Form von Prismen, die bei 173 bis 175° schmelzen. 22,75 g 4-Trifluormethyl-anthranilsäure werden in 150 ml Essigsäureanhydrid 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Sodann destilliert man das gesamte Lösungsmittel ab, wobei man zuerst bei Normaldruck und hierauf im Vakuum arbeitet. Das erhaltene rohe Reaktionsprodukt wird aus 25 ml Benzol und 50 ml Petroläther (60 bis 70°) bei 0° umkristallisiert, wobei man 2-Methyl-7-trifluormethyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on in Form von leichtgelblichen Plättchen vom Schmelzpunkt 68 bis 70° erhält. Durch Sublimation erhält man ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 71 bis 72°.

Zu einer Lösung von 17,7 g der so erhaltenen Verbindung in 100 ml Benzol setzt man unter Rühren und Kühlung in einem Eisbad im Laufe von 30 Minuten eine Lösung von Phenylmagnesiumbromid zu, welche aus 2,5 g Magnesium, 16,2 g Brombenzol und 50 ml Äther erhalten wurde. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, gießt das Reaktionsgemisch über eine Mischung von 30 g Ammoniumchlorid und 200 g Eis und extrahiert mit Benzol, wobei man ein festes Reaktionsprodukt erhält. Dieses wird direkt durch Erhitzen unter Rückfluß in einer Mischung von 100 ml Methanol und 100 ml 3 n-Natronlauge hydrolysiert. Durch Extraktion des Reaktionsgemisches mit Benzol (die Benzolschichten werden dreimal mit Wasser gewaschen), erhält man ein gelbes festes Reaktionsprodukt, welches mit 100 ml heißem Petroläther (60 bis 70°) extrahiert wird. Man filtriert und chromatographiert das Filtrat an 200 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad III, d. h. Wassergehalt von 6%). Eluieren mit Hexan (die ersten Fraktionen enthalten Diphenyl) und Hexan-Äther (9:1) liefert 2-Amino-4-trifluormethylbenzophenon vom Schmelzpunkt 55 bis 56°. Durch Umkristallisation aus Hexan erhält man ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 55 bis 56°.

Beispiel 14

42 g 2-Amino-5-methylmercapto-benzophenon werden mit 40 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 75 ml Pyridin 6 Stunden auf 118 bis 120° erhitzt, wobei man das Pyridin langsam abdestilliert und im selben Ausmaß durch neues ersetzt.

Hierauf wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 500 ml Benzol und 200 ml Wasser verteilt. Durch Zusatz von Petroläther (60 bis 70°) wird 7-Methylmercapto-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on ausgefällt (Ausbeute: 11,5 g), das, aus Aceton umkristallisiert, gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 216 bis 218° bildet.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: 137 g Anthranilsäure werden in 250 ml Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird auf 0° abgekühlt und mit 85 ml (155 g = 1,3 Mol) Thionylchlorid tropfenweise versetzt, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches unterhalb 40° hält. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt

man mit 750 ml Aceton und kühlt auf 0°. Es scheidet sich weißes 2-Dimethylformamidino-anthranilsäurehydrochlorid ab, das auf einem Glasfiltertrichter abfiltriert, mit 300 ml kaltem Aceton gewaschen und trocken gesaugt wird; Schmelzpunkt 215 bis 217°.

115 g dieser Verbindung werden in 1500 ml thiophenfreiem Benzol suspendiert. Sodann versetzt man mit 119 g Phosphorpentachlorid und erhitzt 2½ Stunden auf dem Dampfbad unter Rückfluß, bis die Beendigung der Reaktion durch eine Änderung der Farbe in ein gelbliches Braun ersichtlich ist.

Die Reaktionsmischung wird hierauf auf 20 bis 25° gekühlt und mit 290 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in vier Anteilen versetzt, wobei man die Temperatur unterhalb 40° hält. Die Mischung wird hierauf auf dem Dampfbad 6 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit 800 g zerkleinertem Eis in 100-g-Anteilen, wobei man die Temperatur unterhalb 50° hält. Sodann erhitzt man auf 60° und kühlt neuerlich auf Raumtemperatur ab. Dann setzt man etwa 1100 ml 40%ige Natronlauge tropfenweise und unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von unterhalb 50° zu, bis ein pH-Wert von 11 erreicht ist. Nach beendigter Zugabe des Alkalis wird die Mischung auf dem Dampfbad 5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Benzolphase wird abgetrennt und die wäßrige Phase dreimal mit je 250 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand wird 20 Stunden mit einer Mischung von 150 ml 40%iger Natronlauge, 150 ml Wasser und 300 ml Alkohol unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert den Alkohol unter Atmosphärendruck ab und kühlt den wäßrigen Rückstand auf Raumtemperatur ab. Sodann versetzt man tropfenweise mit 1000 ml Wasser, wobei sich 2-Amino-benzophenon ausscheidet. Das gelbliche Produkt wird abfiltriert, mit kaltem Wasser gewaschen und trocken gesaugt; Schmelzpunkt 103 bis 105°.

30 g dieser Verbindung und 40 g Natriumthiocyanat werden in 100 ml Methanol suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 0° versetzt man tropfenweise mit einer kalten Lösung von 9,5 ml Brom (28,5 g = 0,36 Mol) in 35 ml kaltem Methanol, welche mit Natriumbromid gesättigt ist. Nach vollständiger Zugabe wird die Reaktionsmischung in der Kälte eine weitere halbe Stunde gerührt und hierauf in 1 l kaltes Wasser gegossen. Nach Neutralisation mit 110 ml 20%iger Natriumcarbonatlösung wird das ausgeschiedene 2-Amino-5-thiocyanobenzophenon abfiltriert. Durch Umkristallisation aus verdünntem Äthanol erhält man gelbe Plättchen vom Schmelzpunkt 83 bis 84°.

39 g dieser Verbindung werden in 200 ml Äthanol suspendiert. Die Mischung wird auf dem Dampfbad auf 50° erhitzt und abwechselnd mit insgesamt 55 g Natriumdithionit und 250 ml 10%iger Natronlauge versetzt. Die Temperatur wird auf 80° erhöht, wobei die Reaktionsmischung eine Blaufärbung mit Indanthrengelebpapier liefert, was die Anwesenheit eines Überschusses von Natriumdithionit zeigt.

Nach dem Abkühlen auf 40° versetzt man tropfenweise mit 20 ml (27 g = 0,22 Mol) Dimethylsulfat. Sodann zeigt die negative Reaktion mit Bleiacetat die Abwesenheit von freiem Mercaptan an. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur und destilliert hierauf das Äthanol ab. Die wäßrige Phase wird mit 700 ml Wasser verdünnt und der ölige Thioäther viermal mit je 300 ml Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird getrocknet und das Lösungsmittel durch Vakuum-

destillation entfernt. Man erhält rohes 2-Amino-5-methylmercapto-benzophenon als schweres Öl.

Beispiel 15

20 g 2-Amino-5-äthylmercapto-benzophenon werden mit 20 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 75 ml Pyridin 5½ Stunden auf 114° erhitzt, wobei man einen Teil des Pyridins abdestilliert und diesen durch frisches Pyridin ersetzt. Die Reaktionsmischung wird hierauf im Vakuum eingedampft und das erhaltene Öl in 200 ml Benzol und 200 ml Wasser verteilt. Die Benzolphase wird eingedampft und der Rückstand in 200 ml Aceton gelöst. Die Lösung wird mit 15 ml 20%iger isopropalanolischer Salzsäure versetzt, um das Hydrochlorid des Reaktionsproduktes zu erhalten (Ausbeute: 9 g). Reines 7-Äthylmercapto-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on-hydrochlorid kristallisiert in gelben Nadeln aus Acetonitril-Äthanol; Schmelzpunkt 273°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: 21 g 2-Amino-5-thiocyano-benzophenon werden zu 150 ml Äthanol zugesetzt. Die Mischung wird auf dem Dampfbad auf 50° erhitzt und abwechselnd mit insgesamt 40 g Natriumdithionit und 210 ml 10%iger Natronlauge versetzt. Nach Erhöhung der Temperatur des Reaktionsgemisches auf 80° zeigt eine Blaufärbung mit Indanthrengelebpapier die Anwesenheit von freiem Natriumdithionit an.

Sodann versetzt man tropfenweise mit 13 ml (19 g = 0,125 Mol) Äthylbromid in 25 ml Äthanol. Die Mischung wird auf 55° erhitzt, worauf eine negative Reaktion mit Bleiacetat die Abwesenheit von freiem Mercaptan anzeigt. Nach 1stündigem Rühren und Verdünnen mit 300 ml Wasser wird die ölige Reaktionsmischung dreimal mit 200 ml Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Man erhält öliges 2-Amino-5-äthylmercapto-benzophenon.

Beispiel 16

23 g 2-Amino-5-butylmercapto-benzophenon werden mit 25 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 75 ml Pyridin 3 Stunden auf 180° erhitzt. Sodann setzt man weitere 10 g Glycinester zu und setzt das Erhitzen 6 Stunden fort, wobei man ein Teil des Pyridins abdestilliert und es durch neues Pyridin ersetzt. Die Reaktionsmischung wird sodann im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in Benzol und Wasser verteilt. Die Benzolphase wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand in etwa 200 ml heißem Aceton gelöst. Durch Zusatz von 20%iger Salzsäure in Isopropanol erhält man 1,3,5,7-Butylmercapto-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on-hydrochlorid. Die reine Verbindung kristallisiert aus einer Mischung von Acetonitril und Äthanol in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 247 bis 249°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: 20 g 2-Amino-5-thiocyano-benzophenon werden zu 150 ml Äthanol zugesetzt. Die Mischung wird auf dem Dampfbad auf 50° erhitzt und abwechselnd mit insgesamt 40 g Natriumdithionit und 210 ml 10%iger Natronlauge versetzt. Nach dem Erhöhen der Temperatur auf 80° zeigt die Reaktionsmischung eine Blaufärbung mit Indanthrengelebpapier, was die Anwesenheit von freiem Natriumdithionit anzeigt.

Nach dem Kühlen auf Raumtemperatur versetzt man tropfenweise mit einer Lösung von 25 ml n-Butylbromid in 25 ml Alkohol. Nach 2stündigem Rühren bei 40 bis 50° zeigt die Reaktionsmischung eine nega-

15 tive Bleiacetatreaktion, was die Abwesenheit von freiem Mercaptan anzeigt. Man zersetzt mit 300 ml Wasser und extrahiert den öligen Butylthioäther dreimal mit je 200 ml Benzol. Die Benzolphase wird getrocknet und mit Vakuum eingengt, wobei man rohes öliges 2-Amino-5-butylmercapto-benzophenon erhält.

Beispiel 17

33g 2-Amino-4-hydroxyäthylmercapto-benzophenon 10 werden mit 35 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 75 ml Pyridin 6 Stunden auf 117° erhitzt, wobei man langsam etwas Pyridin abdestilliert und es zur Konstanthaltung des Volumens durch neues Pyridin ersetzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum eingedampft und der 15 Rückstand in Benzol und Wasser verteilt. Die Benzolphase wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand in Aceton aufgenommen. Die Acetonlösung wird an einer Aluminiumoxydkolonne (2 cm · 42 cm) chromatographiert. Es werden drei 50-ml-Fractionen 20 erhalten. Die mittlere Fraktion wird im Vakuum eingedampft, in Benzol gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure behandelt. Man erhält 1,11 7-Hydroxyäthylmercapto-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on-hydrochlorid, das aus Isopropanol-Äthanol umkristallisiert wird. Das reine Produkt bildet gelbe 25 Prismen vom Schmelzpunkt 252 bis 253° (Zersetzung).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: 32,5 g 2-Amino-5-thiocyano-benzophenon 30 werden in 200 ml Äthanol suspendiert. Die Mischung wird auf dem Dampfbad auf 50° erhitzt und abwechselnd mit insgesamt 50 g Natriumdithionit und 245 ml 10%iger Natronlauge versetzt. Die Temperatur des Reaktionsgemisches wird auf 80° erhöht, worauf man eine Blaufärbung mit Indanthrengelpapier erhält, 35 was die Anwesenheit eines Überschusses von Natriumdithionit anzeigt.

Nach dem Kühlen auf 40° wird tropfenweise mit 15 ml (23 g = 0,18 Mol) Äthylenbromhydrin in 30 ml Alkohol versetzt. Die Mischung wird 1 Stunde bei 40 Raumtemperatur gerührt, worauf eine negative Reaktion mit Bleiacetat die Abwesenheit von freiem Mercaptan anzeigt. Man destilliert den Alkohol ab und verdünnt die wäßrige Phase mit 500 ml Wasser. Das ölige Produkt wird viermal mit je 300 ml Benzol 45 extrahiert. Die Benzolphase wird getrocknet und das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt. Als Rückstand erhält man rohes 2-Amino-4-hydroxyäthylmercapto-benzophenon.

Beispiel 18

16 g 2-Amino-5-methylsulfonyl-benzophenon werden mit 30 ml Pyridin und 12,5 g Glycinäthylesterhydrochlorid 4½ Stunden auf 120 bis 128° erhitzt. Man destilliert das Pyridin langsam ab und ersetzt es durch frisches Pyridin, um das Volumen konstant zu halten. Insgesamt gehen 110 ml Destillat über.

Die Reaktionsmischung wird hierauf im Vakuum zu einem Sirup eingengt und mit einer Mischung von 100 ml Benzol und 100 ml Wasser ½ Stunde bei 70° gerührt. Die Mischung wird hierauf gekühlt und das ausgeschiedene Reaktionsprodukt abfiltriert (Ausbeute: 6 g). Nach Umkristallisation aus Aceton-Petroläther (60 bis 70°) erhält man reines 7-Methylsulfonyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in Form von gelben Nadeln, die bei 256 bis 258° schmelzen.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Zu 50 ml Benzoylchlorid werden bei 120°

portionsweise 42 g p-Methylsulfonylanilinhydrochlorid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird hierauf auf 170° erhitzt und mit 35 g wasserfreiem Zinkchlorid versetzt. Man erhitzt sodann 2½ Stunden auf 210 bis 220°, kühlt auf 160° ab und setzt eine Lösung von 10 ml konzentrierter Salzsäure in 55 ml Wasser 5 tropfenweise zu. Die Reaktionsmischung wird 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt, durch Zusatz von Eis auf 10° abgekühlt und mit etwas Wasser verdünnt. Der Niederschlag wird abfiltriert und 1 Stunde mit einer Mischung von 200 ml Wasser und 30 ml 40%iger Natronlauge gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und in Wasser suspendiert, welches 4 ml konzentrierte Salzsäure enthält. Die Mischung erhitzt man 5 Minuten unter Rückfluß und kühlt ½ Stunde auf 5° ab. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Eiswasser säurefrei gewaschen und trocken gesaugt. Das so erhaltene Material wird mit einer Mischung von 125 ml konzentrierter Salzsäure und 250 ml Eisessig 19 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 200 ml Wasser und 400 ml Benzol verteilt. Die Benzolphase wird mit verdünnter Säure, hierauf mit verdünntem Alkali und schließlich mit Wasser gewaschen. Durch Verdampfen der Benzolschicht zur Trockne und Kristallisation des Niederschlages aus Äthanol erhält man 2-Amino-5-methylsulfonyl-benzophenon. Durch Umkristallisation aus einer Mischung von Benzol und Petroläther (60 bis 70°) erhält man ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 159 bis 161° (gelbe Nadeln).

Beispiel 19

38 g 2-Amino-5-chlor-3-methylmercapto-benzophenon werden mit 40 g Glacinaäthylesterhydrochlorid in 75 ml Pyridin auf 121° erhitzt, wobei man das Pyridin langsam abdestilliert und das Volumen durch Zusatz von frischem Pyridin konstant hält. Nach 5 Stunden läßt man die Reaktionsmischung auf 80° abkühlen und versetzt mit 15 g Glacinaäthylester, wie vorstehend beschrieben. Das Erhitzen wird weitere 3 Stunden fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 100 ml Wasser und 100 ml Benzol verteilt. Das ausgeschiedene grünliche Material wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 19 g 7-Chlor-9-methylmercapto-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on, welches nach Umkristallisation aus Acetonitril-Äthanol gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 189 bis 191° liefert.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: 46 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon werden zu 120 ml Dischwefelchlorid zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird während 2 Stunden auf 60 bis 65° erhitzt. Nach Zusatz von 200 ml Toluol und 1½stündigem Rühren filtriert man durch einen Glasfiltertrichter. Man wäscht mit Toluol und Tetrachlorkohlenstoff und saugt trocken. Das so erhaltene 4-Benzoyl-6-chlor-2,3,1-benzothiazathioliumchlorid wird zu 100 g Eis zugesetzt. Sodann versetzt man mit 1 l Wasser und rührt die Suspension 2 Stunden. Das Reaktionsprodukt wird abfiltriert und bei 40° in eine Mischung von 100 ml Äthanol, 100 ml Wasser, 100 ml 40%ige Natronlauge und 6 g Natriumdithionit eingetragen. Sodann erhält man mit Indanthrengelpapier eine Blaufärbung, die einen Überschuß von Dithionit anzeigt. Man versetzt tropfenweise mit 20 ml Dimethylsulfat, wobei die Temperatur auf 47° steigt.

Sodann ist die Methylierung vollständig, was durch die negative Reaktion mit Bleiacetat ersichtlich ist.

Die Reaktionsmischung wird mit 100 ml Wasser verdünnt und 2 Stunden gerührt. Sodann extrahiert man dreimal mit je 200 ml Benzol, trocknet die Benzolphase und engt im Vakuum ein, wobei man das 2-Amino-5-chlor-3-methylmercapto-benzophenon erhält. Dasselbe Produkt kann auch auf folgende Weise erhalten werden:

2-Amino-benzophenon wird in Aceton gelöst, indem man eine gesättigte Lösung von Chlorwasserstoff in Isopropanol bis zur sauren Reaktion von Kongorot zusetzt. Das ausgeschiedene 2-Amino-benzophenonhydrochlorid wird abfiltriert, mit kaltem Aceton gewaschen und trocken gesaugt. 7 g 2-Amino-benzophenonhydrochlorid werden zu 80 ml Dischwefelchlorid zugesetzt. Nach dem Zusatz von 1 g Aluminiumchlorid und 10 ml Eisessig wird die Reaktionsmischung 3 Stunden bei 60 bis 80° gerührt. Sodann rührt man die Reaktionsmischung 4 Stunden mit 200 ml Toluol und filtriert die Thiazathioliumverbindung ab, wäscht mit Toluol, Tetrachlorkohlenstoff und saugt schließlich trocken. Das erhaltene Produkt wird zu 100 g zerkleinertem Eis zugesetzt, mit 1 l Wasser verdünnt und die erhaltene Suspension 2 Stunden gerührt. Man filtriert und setzt das Reaktionsprodukt bei 42° zu einer Mischung von 50 ml Wasser, 50 ml Alkohol, 50 ml 40%iger Natronlauge und 10 g Natriumdithionit zu. Sodann zeigt eine Blaufärbung mit Indanthrenelbpapier einen Überschuss von Dithionit an. Man versetzt tropfenweise mit 10 ml Dimethylsulfat, wobei die Temperatur auf 54° steigt. Sodann zeigt eine negative Bleiacetatreaktion, daß die Methylierung vollständig ist. Das Reaktionsgemisch wird mit 200 ml Wasser verdünnt, $\frac{1}{2}$ Stunde gerührt und der ölige Thioäther mit drei Anteilen von je 150 ml Benzol extrahiert. Die Benzolphase wird getrocknet und liefert nach Einengen im Vakuum dasselbe ölige Reaktionsprodukt.

Beispiel 20

a) Eine Mischung von 15,5 g 2-Amino-4'-chlor-benzophenon, 35 ml Pyridin und 15 g Glycinäthylesterhydrochlorid wird langsam unter Rühren bei 115 bis 120° destilliert, wobei man das abdestillierende Pyridin durch frisches ersetzt und das Volumen konstant hält. Nach 5 Stunden wird das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand auf dem Dampfbad mit 50 ml Benzol und 50 ml Wasser erhitzt. Der Extrakt wird abdekantiert und der Rückstand neuerlich mit 50 ml Benzol und 50 ml Wasser extrahiert. Der unlösliche braune Rückstand wird abfiltriert und trocken gesaugt (Ausbeute: 13 g). Durch zweimaliges Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 5-(p-Chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in Form von weißen Plättchen, die bei 262 bis 263° schmelzen.

b) 33 g 5-(p-Chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on werden in 158 ml konzentrierter Schwefelsäure durch halbstündiges Rühren gelöst. Die Lösung wird auf 0° abgekühlt und mit einer Mischung von 6,1 ml 90%iger rauchender Salpetersäure ($d = 1,50$) und 7,3 ml konzentrierter Schwefelsäure tropfenweise bei -5 bis 0° versetzt. Man rührt 2 Stunden in der Kälte und fügt das Reaktionsgemisch sodann tropfenweise unter Rühren bei 0° zu 750 g zerkleinertem Eis. Die Suspension wird durch tropfenweisen Zusatz von 390 ml Ammoniumhydroxyd bei 0° neutralisiert. Das

rohe gelbliche Reaktionsprodukt wird abfiltriert, mit 1 l Eiswasser gewaschen und über Nacht trocken gesaugt.

Das rohe Material wird 2 Stunden in einer Mischung von 500 ml Äthanol, 500 ml Methylenchlorid, 35 g Aktivkohle und 15 g Filtrierhilfsstoff unter Rückfluß erhitzt. Nach Filtrieren wird das leichtgelbliche Filtrat im Vakuum unter Rühren auf etwa 500 ml eingengt. Durch Kühlen des Konzentrates in Eis erhält man reines 7-Nitro-(5-p-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in Form von weißen Plättchen, die bei 253 bis 254° schmelzen; Ausbeute: 33,5 g.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: 137 g Anthranilsäure werden in 250 ml Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wird auf 0° abgekühlt und tropfenweise mit 85 ml (155 g = 1,3 Mol) Thionylchlorid versetzt, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches unterhalb 40° hält. Man läßt die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen und versetzt sodann mit 750 ml Aceton. Man kühlt auf 0° ab. Das abgeschiedene weiße 2-Dimethylformamidino-anthranilsäurehydrochlorid wird abfiltriert, mit 300 ml kaltem Aceton gewaschen und trocken gesaugt; Schmelzpunkt 215 bis 217°.

Zu einer Suspension von 58 g dieser Verbindung in 750 ml Chlorbenzol setzt man unter Rühren in kleinen Anteilen insgesamt 60 g Phosphorpentachlorid zu. Die Mischung wird auf dem Dampfbad 2 Stunden erhitzt und hierauf in Eis auf 10° abgekühlt. Sodann versetzt man mit 135 g Aluminiumchlorid in vier Anteilen, wobei man die Temperatur des Reaktionsgemisches unterhalb 10° hält. Nach vollständiger Zugabe des Aluminiumchlorids wird die Mischung auf dem Dampfbad 3 Stunden auf 95° erhitzt.

Die Reaktionsmischung wird in Eis abgekühlt und in kleinen Anteilen mit 400 g zerkleinertem Eis versetzt, wobei man die Temperatur unterhalb 40° hält. Sodann versetzt man tropfenweise mit 500 ml 40%iger Natronlauge, wobei man ebenfalls die Temperatur des Reaktionsgemisches unterhalb 40° hält. Der pH -Wert der Reaktionsmischung ist an diesem Zeitpunkt etwa 11. Sodann erhitzt man auf dem Dampfbad 4 Stunden auf 95° und kühlt die Mischung auf 40° ab. Man trennt die Chlorbenzolphase von der wäßrigen Phase und extrahiert letztere dreimal mit je 100 ml Chlorbenzol. Die vereinigten Chlorbenzolphasen werden auf dem Dampfbad im Vakuum eingedampft, wobei man einen öligen Rückstand erhält. Dieser wird 24 Stunden in einer Mischung von 150 ml Äthanol, 75 ml Wasser und 75 ml 10%iger Natronlauge unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert die Lösungsmittel unter Atmosphärendruck ab, kühlt die Mischung und versetzt unter Rühren tropfenweise mit 500 ml Wasser. Nach dem Stehen über Nacht im Kühlschrank wird der gelbe Niederschlag abfiltriert, trocken gesaugt, im Vakuum bei Raumtemperatur über Natriumhydroxyd getrocknet und aus 200 ml heißem Äthanol umkristallisiert. Man erhält 2-Amino-4'-chlor-benzophenon in Form von gelben Nadeln mit dem Schmelzpunkt 98 bis 99°.

Beispiel 21

Eine Lösung von 2,42 g 2-Amino-5-nitro-benzophenon und 4,2 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 75 ml Pyridin wird 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Pyridin wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Benzol und 100 ml Wasser verteilt. Die Benzollösung wird mit 80 ml 1n-Natronlauge

extrahiert und der alkalische Extrakt mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Der Niederschlag wird abfiltriert, getrocknet, in Chloroform gelöst und von unlöslichem Material abfiltriert. Die Chloroformlösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Äther kristallisiert, wobei man kristallisiertes 7-Nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on erhält; F. 224 bis 225°; Ausbeute: 0,41 g.

Beispiel 22

Eine Lösung von 6,5 g 2-Methylamino-5-chlor-benzophenon und 10 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 70 ml Pyridin wird auf Rückflußtemperatur erhitzt. Anfänglich wird etwas Pyridin (10 ml) abdestilliert und das Erhitzen unter Rückfluß 16 Stunden fortgesetzt. Sodann destilliert man innerhalb von 6 Stunden 60 ml Pyridin ab und hält das Volumen durch Zusatz von frischem Lösungsmittel konstant. Das Pyridin wird hierauf im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Wasser und 100 ml Äther verteilt. Die Ätherschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit Aktivkohle behandelt. Die erhaltene gelbe Lösung wird im Vakuum eingedampft, wobei man ein Öl erhält, das durch Kristallisation aus Methanol etwas Ausgangsmaterial liefert. Die Mutterlauge wird im Vakuum zu einem Öl eingengt und dieses aus Äther kristallisiert, wobei man 7-Chlor-1-methyl-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 123 bis 124° erhält. Man kann eine zweite Ausbeute vom Schmelzpunkt 121 bis 123° erhalten; Gesamtausbeute: 2,17 g.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung einer Mischung von 231,5 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon und 231,5 g p-Tolylsulfonylechlorid in 1 l Pyridin wird 1½ Stunden unter Rückfluß erhitzt. Hierauf destilliert man 5 ml Pyridin ab und gießt den Rückstand in Wasser und rührt, bis sich das Reaktionsprodukt verfestigt. Das feste Reaktionsprodukt wird abfiltriert, in 600 ml siedendem Benzol gelöst und durch sorgfältigen Zusatz von 150 ml 40%iger Natronlauge in das Natriumsalz übergeführt. Man setzt das Rühren und das Erhitzen unter Rückfluß 1 Stunde fort, wobei sich das Natriumsalz abscheidet, das nach weiterem Rühren die Form einer cremefarbenen Paste annimmt. Die Suspension wird auf 25° gekühlt, filtriert und fünfmal mit je 200 ml heißem Benzol und hierauf dreimal mit je 200 ml Wasser gewaschen. Das Natriumsalz von 2-(p-Tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenon wird im Vakuum bei 80° getrocknet. Man erhält ein cremefarbenes Pulver, das nach Umkristallisation aus einer Mischung von Dimethylformamid und Chloroform gelbliche Nadeln vom Schmelzpunkt 298 bis 299° liefert.

Ein Teil des vorstehend beschriebenen Natriumsalzes wird in heißer 0,2 n-Natronlauge gelöst. Die Lösung wird gekühlt, filtriert und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Man läßt den Niederschlag sich verfestigen, filtriert ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Äthanol um, wobei man Nadeln vom Schmelzpunkt 120 bis 121° erhält.

Eine Lösung von 15,5 g 2-(p-Tosylamido)-5-chlor-benzophenon in 200 ml Toluol wird durch Abdestillation von 50 ml Toluol getrocknet. Die Lösung wird auf 65° abgekühlt und mit 11,5 ml einer Lösung von 10 g Natrium in 100 ml Methanol versetzt. Die klare gelbe Lösung scheidet sofort das cremefarbene

Natriumsalz aus. Man destilliert mit Methanol ab und erhitzt die Mischung 1½ Stunden unter Rückfluß, um die vollständige Bildung des Natriumsalzes sicherzustellen. Sodann werden 10 ml Toluol abdestilliert, um das restliche Methanol zu entfernen. Die Reaktionsmischung wird sodann mit 4,6 ml Dimethylsulfat versetzt, gerührt und 1 Stunde und 20 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Dimethylsulfat wird durch 1½stündiges Erhitzen unter Rückfluß mit 100 ml 3 n-Natronlauge zerstört. Die Reaktionsmischung wird abgekühlt und die organische Schicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus einer Mischung von Benzol und Petroläther kristallisiert, wobei man 2-(N-Methyl-p-tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenon in Form von farblosen Nadeln mit dem Schmelzpunkt 150° erhält. Nach Umkristallisieren aus Äthanol schmilzt das Produkt bei 151 bis 152°.

Zu 200 ml 70%iger Schwefelsäure, welche auf 105° erhitzt ist, setzt man 10 g 2-(N-Methyl-p-tolylsulfonamido)-5-chlor-benzophenon zu. Man setzt das Erhitzen fort und rührt die Mischung, bis eine klare Lösung erhalten wird, was etwa 8 Minuten erfordert; das Erhitzen wird bei 145° unterbrochen. Die klare Lösung wird über 1 l zerkleinertes Eis gegossen und mit Wasser verdünnt. Das gelbe Reaktionsprodukt wird abfiltriert, gründlich mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisation aus Methanol erhält man gelbe Prismen (Schmelzpunkt 93 bis 94°) oder Nadeln (95 bis 96°) von 2-Methylamino-5-chlor-benzophenon.

In analoger Weise, wie in den vorstehenden Beispielen beschrieben, werden die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1-Methyl-7-chlor-5-(2'-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; Schmelzpunkt 135 bis 138°.
- 1-Methyl-7-chlor-5-(o-tolyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; Schmelzpunkt 137 bis 139°.
- 1-Methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; weiße Prismen; Schmelzpunkt 153,5 bis 155,5°.
- 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; Nadeln; Schmelzpunkt 156 bis 157°.
- 1-Benzyl-7-chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; Schmelzpunkt 174 bis 175°.
- 7-Chlor-1-äthyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; farblose Prismen; Schmelzpunkt 127 bis 128°.
- 7-Chlor-5-(2'-methoxyphenyl)-1-methyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; Schmelzpunkt 161 bis 162°.
- 7-Chlor-1-methyl-5-(2'-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-on; Öl, das nicht kristallisiert werden konnte.
- 7-Brom-1-methyl-5-(2'-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-on; farblose Nadeln; Schmelzpunkt 132 bis 132,5°.

Beispiel 23

Eine Lösung von 11,6 g 2-Amino-4-chlor-benzophenon und 10,5 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 25 ml Pyridin wird gerührt und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sodann setzt man weitere 4,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 25 ml Pyridin zu und destilliert 25 ml des Lösungsmittels ab. Die erhaltene dunkle Reaktionsmischung wird weitere 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und hierauf mit Wasser ver-

dünnt. Man extrahiert mit Benzol und wäscht dreimal mit Wasser. Aus der Benzollösung scheidet sich ein festes Produkt ab, das bei 211 bis 213° schmilzt und abfiltriert wird. Nach Eindampfen des Filtrates und Kristallisation des Rückstandes aus etwa 45 ml Äthanol bei 0° erhält man eine zweite Ausbeute mit demselben Schmelzpunkt (Gesamtausbeute: 1,5 g). Umkristallisation aus Aceton liefert reines 8-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on im Form von grauen hexagonalen Prismen, die bei 214 bis 215° schmelzen.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 100 g 4-Chloranthranilsäure in 500 ml Essigsäureanhydrid wird 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Sodann destilliert man etwa 300 ml einer Mischung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid bei Normaldruck ab und löst den festen Rückstand in 500 ml warmem Benzol. Die Lösung wird auf etwa 200 ml eingengt und in warmem Zustand mit 250 ml Petroläther (60 bis 70°) behandelt. Nach dem mehrstündigen Stehen bei 0° wird das ausgeschiedene 2-Methyl-7-chlor-4H-3,1-benzoxazin-4-on abfiltriert und dreimal mit je 200 ml Hexan gewaschen und 2 Stunden im Vakuum bei 65° getrocknet.

Unter Verwendung von 12,35 g Magnesium, 76,0 g frisch destilliertem Brombenzol und 250 ml wasserfreiem Äther stellt man eine Phenylmagnesiumbromidlösung her. Diese wird unter Rühren und Kühlen im Eisbad im Verlaufe einer Stunde zu einer Lösung von 94,15 g 2-Methyl-7-chlor-4H-3,1-benzoxazin-4-on zugesetzt. Die Reaktionsmischung wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und hierauf auf eine Mischung von 112 g Ammoniumchlorid und 900 g zerkleinertem Eis gegossen. Man läßt die Reaktionsmischung etwa $\frac{1}{2}$ Stunde stehen und rührt gelegentlich. Das Reaktionsprodukt wird dreimal mit je 500 ml Benzol extrahiert. Nach gründlichem Waschen der Benzolschicht mit Wasser und nach Trocknen über Natriumsulfat destilliert man das Lösungsmittel im Vakuum bei 65° ab. Der feste Rückstand wird durch 1stündiges Erhitzen in 500 ml Methanol und 500 ml 3 n-Natronlauge direkt hydrolysiert. Das Reaktionsgemisch wird nach Kühlen in drei Scheidetrichtern mit insgesamt 2 l Benzol extrahiert. Nach dem Waschen der Benzolextrakte mit Wasser und nach Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum bei 65° abdestilliert. Man erhält ein braunes Öl, das in Petroläther (60 bis 70°) gelöst und durch Chromatographie an 580 g Aluminiumoxyd (neutral; Aktivitätsgrad II) gereinigt wird. Man eluiert mit Petroläther. Die ersten vier Fraktionen (600 ml) enthalten 2-Amino-4-chlor-benzophenon, das aus Hexan bei 0° umkristallisiert wird. Man erhält leicht gelbliche Nadeln vom Schmelzpunkt 84 bis 85°.

Beispiel 24

2,0 g 2-Amino-4'-trifluormethyl-benzophenon werden mit Glycinäthylesterhydrochlorid in der vorstehend für die Herstellung von 8-Trifluormethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on beschriebenen Weise umgesetzt. Kristallisation des rohen Reaktionsproduktes aus einer Mischung von Äther und Hexan liefert 2,2 g kristallisiertes 5-(4'-Trifluormethylphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on, das nach Umkristallisation aus Aceton—Benzol farblose Nadeln zum Schmelzpunkt 219 bis 220° liefert.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von p-Trifluormethylphenyl-

magnesiumbromid, die man von 5,55 g Magnesium, 50,0 g p-Brombenzotrifluorid und 110 ml wasserfreiem Äther erhält, wird unter Rühren im Laufe von 3 Stunden bei 20° zu einer Lösung von 33,0 g 2-Methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on in 300 ml Methylenchlorid zugesetzt. Nach halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionsmischung auf eine Mischung von 50 g Ammoniumchlorid und 500 g Eis gegossen. Die Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur stengelassen und hierauf mit Äther extrahiert. Der Ätherextrakt wird eingedampft, wobei man ein rohes Reaktionsprodukt erhält, das durch 1stündiges Erhitzen unter Rückfluß mit einer Mischung von 300 ml Äthanol und 300 ml 3 n-Natronlauge hydrolysiert wird. Extraktion mit Petroläther (60 bis 70°) liefert einen gelben Feststoff. Dieser wird an 200 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad II; d. h. Wassergehalt 3%) chromatographiert. Man eluiert mit Petroläther (60 bis 70°) und einer Mischung von Petroläther (60 bis 70°) und Äther (9:1). Das erhaltene 2-Amino-4'-trifluormethyl-benzophenon wird aus 150 ml Hexan umkristallisiert, wobei man gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 97 bis 99° erhält. Eine alansenreine Probe hat einen Schmelzpunkt von 99 bis 100°.

Beispiel 25

2 g 2-Amino-3'-trifluormethyl-benzophenon wird mit Glycinerhydrochlorid in der vorstehend für die Herstellung von 8-Trifluormethyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on beschriebenen Weise behandelt. Kristallisation des rohen Reaktionsproduktes unter Verwendung von Äther und Benzol liefert ein rohes Produkt vom Schmelzpunkt 200 bis 205°. Dieses Material wird in 20 ml Aceton gelöst und durch eine Kolonne von 5 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad II, d. h. Wassergehalt 3%) filtriert und hierauf aus Aceton—Benzol umkristallisiert. Man erhält 5-(3'-Trifluormethylphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in Form von farblosen flachen Nadeln vom Schmelzpunkt 204 bis 205°; Ausbeute: 0,85 g.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

Eine Lösung von m-Trifluormethylphenylmagnesiumbromid, welches man aus 5,55 g Magnesium, 50,0 g m-Brombenzotrifluorid und 110 ml wasserfreiem Äther erhält, wird unter Rühren im Laufe von 3 Stunden bei 20° zu einer Lösung von 33,0 g 2-Methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on in 300 ml Methylenchlorid zugesetzt. Nach halbstündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über eine Mischung von 50 g Ammoniumchlorid und 500 g Eis gegossen und hierauf über Nacht stengelassen. Das in üblicher Weise durch Extraktion mit Äther und Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene rohe Reaktionsprodukt wird durch 1stündiges Erhitzen unter Rückfluß mit einer Mischung mit 250 ml Äthanol und 250 ml 3 n-Natronlauge hydrolysiert. Nach Zusatz von 200 ml Wasser erhält man einen gelben Niederschlag. Dieser wird abfiltriert und mit 50% Äthanol und hierauf mit Äther gewaschen. Ätherextraktion des Filtrates liefert ein rohes festes Material, das an 580 g neutralem Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad III; d. h. Wassergehalt 6%) chromatographiert wird. Man eluiert mit Petroläther (60 bis 70°) und verwirft dieses Eluat. Sodann eluiert man mit einer Mischung von Petroläther (60 bis 70°) und Äther (9:1), wobei man gelbes 2-Amino-3'-trifluormethyl-benzophenon vom Schmelzpunkt 89 bis 92° erhält. Durch Kristallisation

aus einer Mischung von 5 ml Äther und 50 ml Petroläther (60 bis 70°) erhält man das reine Amin in gelben Nadeln vom Schmelzpunkt 97 bis 99°.

Beispiel 26

Eine Lösung von 8,8 g 2-Amino-6-chlor-benzophenon und 8,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 90 ml Pyridin wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert etwa 10 ml Pyridin ab und fügt hierauf 8,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 10 ml Pyridin zu. Man setzt das Erhitzen unter Rückfluß insgesamt 11 Stunden fort. Hierauf wird das Pyridin im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Wasser und Benzol verteilt. Das feste Material, das zwischen den zwei Phasen suspendiert ist, wird abfiltriert und getrocknet. Umkristallisation aus einer Mischung von Äthylacetat und Hexan liefert 6-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 243,5 bis 245°. Aus der Benzolschicht kann weiteres Reaktionsprodukt vom Schmelzpunkt 241 bis 243° erhalten werden; Gesamtausbeute: 1,85 g.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Lösung von 75 g 2-Acetamido-6-chlor-benzosäure in 300 ml Essigsäureanhydrid wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird hierauf im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus einer Mischung von Benzol und Hexan kristallisiert, wobei man 5-Chlor-2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on vom Schmelzpunkt 142 bis 147° erhält. Nach Umkristallisation aus Benzol—Hexan schmilzt die Verbindung bei 143,5 bis 146°.

Grignard-Reagens, welches man aus 23,6 g Brombenzol und 3,9 g Magnesium in 400 ml Äther herstellt, wird langsam zu einer eiskalten Suspension von 29,3 g 5-Chlor-2-methyl-4H-3,1-benzoxazin-4-on in 450 ml Benzol und 150 ml Äther zugesetzt. Die braune Suspension wird allmählich gelbbraun. Nach vollständiger Zugabe des Grignard-Reagens wird die Reaktionsmischung 1 Stunde im Eisbad und hierauf 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen auf 0° in einem Eis-Salz-Gemisch wird der Magnesiumkomplex durch sorgfältigen Zusatz von 250 ml 2 n-Salzsäure zerstört. Ein weißer Niederschlag wird abfiltriert. Die organische Schicht wird abgetrennt und hintereinander mit Wasser, verdünnter Natronlauge und Wasser gewaschen und hierauf über Natriumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel durch Destillation im Vakuum und hydrolysiert das erhaltene ölige 2-Acetamido-6-chlor-benzophenon durch 3stündiges Erhitzen unter Rückfluß in 500 ml Äthanol und 250 ml 6 n-Salzsäure. Nach Einengen im Vakuum zur Trockene wird der weiße kristallisierte Niederschlag in Wasser aufgeschlämmt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und mit Benzol extrahiert. Nach Verdampfen des Benzols erhält man einen orangegefärbten Feststoff, der nach Kristallisation aus Hexan 2-Amino-6-chlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 101 bis 102° liefert. Umkristallisieren ändert den Schmelzpunkt nicht.

Beispiel 27

Eine Lösung von 5,0 g 2-Amino-3-chlor-benzophenon und 8,8 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 60 ml Pyridin, welches 3 Tropfen Piperidin enthält, wird 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und verteilt den Rückstand in Benzol und Wasser. Die Benzolschicht wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus

Benzol—Hexan kristallisiert und liefert 9-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 173 bis 175°. Das dunkle Produkt wird in Aceton entfärbt und hierauf aus Benzol—Hexan umkristallisiert, wobei man ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 174,5 bis 176,5° erhält; Ausbeute: 1,15 g.

Beispiel 28

112 g 2-Amino-2',5-dichlor-benzophenon werden in einer Lösung von 180 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 500 ml Pyridin und 5 ml Piperidin gelöst. Nach 18stündigem Erhitzen unter Rückfluß verdampft man die Lösungsmittel und nimmt den Rückstand in Äther auf. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen und wiederholt mit 2 n-Salzsäure extrahiert, wobei sich das Hydrochlorid von 7-Chlor-5-(2'-chlorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on von dem nicht umgesetzten Keton abscheidet, das im Äther verbleibt und verworfen wird. Die wäßrige saure Lösung wird neutralisiert und mit Äther extrahiert. Nach Kristallisation aus Methanol schmilzt das Produkt bei 199 bis 201°; Ausbeute: 15%.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-Amino-2',5-dichlor-benzophenon kann wie folgt erhalten werden:

600 g o-Chlorbenzoylchlorid werden in einem 5-l-Dreihalskolben, der mit Thermometer, mechanischem Rührer und Rückflußkühler ausgerüstet ist, erhitzt. Man setzt unter Rühren 175 g p-Chloranalin zu. Die Mischung wird hierauf auf 180°C erhitzt und mit 230 g Zinkchlorid versetzt. Hierauf steigert man die Temperatur allmählich auf 220 bis 230° und hält sie dort, bis die Entwicklung von Chlorwasserstoff abgeklungen ist, was ungefähr 1 bis 2 Stunden dauert. Nach dem Kühlen auf 120° versetzt man vorsichtig mit Wasser und erhitzt die Mischung unter Rückfluß. Die heiße Wasserschicht wird dekantiert und dieser Vorgang zwei- bis dreimal wiederholt.

Die wasserunlösliche braune Masse wird schließlich mit einer Mischung von 350 ml Wasser, 500 ml Essigsäure und 650 ml konzentrierter Schwefelsäure 17 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Kühlen wird die homogene dunkle Lösung in Eiswasser gegossen, die Mischung mit Äther extrahiert und der Ätherextrakt mit 2 n-Natronlauge neutralisiert. Nach Konzentration der Ätherlösung und Zusatz einer geringen Menge Petroläther erhält man gelbe Kristalle von 2-Amino-2',5-dichlor-benzophenon vom Schmelzpunkt 85 bis 88°. Durch Umkristallisation aus Äther—Petroläther erhält man die reine Verbindung vom Schmelzpunkt 88 bis 89°.

Beispiel 29

9 g 2-Amino-5-chlor-2'-methyl-benzophenon werden in einer Mischung von 50 ml Pyridin, 40 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 1 ml Piperidin 19 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Wasser und Äther behandelt. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen und schließlich mit 3 n-Salzsäure extrahiert. Aus der Ätherschicht kann nicht umgesetztes Keton erhalten werden, während der saure Extrakt nach Neutralisation und Extraktion durch Äther 7-Chlor-5-(o-tolyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on liefert. Nach Umkristallisation aus Äther schmilzt die Verbindung bei 180 bis 181°; Ausbeute: 11%.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: 100 g o-Tolylchlorid werden in einem Drei-

halskolben, welcher mit Thermometer, Rückflußkühler und mechanischem Rührer ausgerüstet ist, auf 100° erhitzt. Man versetzt mit 38 g p-Chloranilin und erhitzt die Mischung auf 180°, worauf 54 g Zinkchlorid zugesetzt werden. Man erhöht die Temperatur im Laufe von einer Stunde auf 230° und hält sie dort eine weitere Stunde. Nach Kühlen auf 120° versetzt man vorsichtig mit Wasser und erhitzt die Mischung unter Rückfluß. Die heiße Wasserschicht wird dekantiert und dieser Vorgang fünfmal wiederholt. Das wasserunlösliche Material wird 17 Stunden mit einer Mischung von 350 ml Bromwasserstoffsäure (48%) und 350 ml Essigsäure unter Rückfluß erhitzt. Die dunkle Lösung wird gekühlt und in Wasser gegossen. Extraktion mit Äther, Waschen des Äthers mit 2 n-Natronlauge und Verdampfen des Lösungsmittels liefern eine dunkelbraune Lösung, die bei 0,2 mm destilliert wird. Zwischen 150 und 160° geht ein gelbes viskoses Öl über. Eine Probe wird durch Gaschromatographie gereinigt und liefert nach Kratzen Kristalle von 2-Amino-5-chlor-2'-methyl-benzophenon, das, aus Heptan umkristallisiert, einen Schmelzpunkt von 50 bis 55° aufweist. Mit diesen Impfkristallen kann die gesamte Menge schließlich zur Kristallisation gebracht werden.

Beispiel 30

Eine Lösung von 22,6 g 2-Amino-4,5-dimethyl-2'-chlor-benzophenon und 24 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 200 ml Pyridin wird 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird zuerst bei Atmosphärendruck eingeeengt und hierauf im Vakuum zur Trockene gebracht. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, im Vakuum zur Trockene eingedampft und der ölige Rückstand aus Äther kristallisiert. Das erhaltene rohe Reaktionsprodukt (6,5 g) wird durch Extraktion mit Aceton von Verunreinigungen befreit und das ungelöste Reaktionsprodukt aus verdünntem Alkohol umkristallisiert. Man erhält farblose Prismen von 7,8-Dimethyl-5-(2'-chlor-phenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 259 bis 260°; Ausbeute: 10%.

Beispiel 31

Eine Lösung von 3,5 g 2-Amino-4-methoxy-benzophenon und 3,2 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 75 ml trockenem Pyridin wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert 25 ml Pyridin ab und versetzt mit weiteren 3,2 g Glycinäthylesterhydrochlorid. Hierauf wird die Reaktionsmischung insgesamt 15 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Sodann entfernt man das Lösungsmittel durch Destillation im Vakuum und verteilt den Rückstand in Äther und Wasser. Die Ätherschicht wird getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird aus verdünntem Acetonitril kristallisiert, wobei man Ausgangsmaterial zurückgewinnt. Man verdampft das Acetonitril zur Trockene und kristallisiert den Rückstand aus Benzol—Hexan, wobei man 8-Methoxy-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 180 bis 184° erhält; Ausbeute: 0,8 g. Nach Umkristallisation aus Aceton—Hexan schmilzt die Verbindung bei 186 bis 188°.

Beispiel 32

Eine Lösung von 3,2 g 2-Amino-5-methoxy-benzophenon und 3,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 50 ml Pyridin wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt.

Man destilliert 10 ml Pyridin ab und fügt hierauf weitere 3,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 10 ml Pyridin zu. Man erhitzt 16 Stunden unter Rückfluß, verdampft im Vakuum zur Trockene und verteilt den Rückstand in Benzol und Wasser. Die Benzolschicht wird getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei ein dunkler Rückstand zurückbleibt. Kristallisation aus Benzol—Hexan liefert rohes 7-Methoxy-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 210,5 bis 213°; Ausbeute: 26%. Ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 217 bis 218° erhält man durch Umkristallisation aus Benzol—Hexan.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Grignard-Reagens, das man aus 24 g Brombenzol und 3,6 g Magnesium in 200 ml Äther erhält, wird bei 0 bis 5° langsam im Laufe von 90 Minuten zu einer Lösung von 27,1 g 2-Methyl-6-methoxy-3,1-benzoxazin-4-on zugesetzt, das in 375 ml trockenem Benzol und 125 ml Äther gelöst ist. Die Reaktionsmischung wird 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach vollständigem Zusatz des Grignard-Reagens läßt man die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen. Man kühlt hierauf im Eisbad und zersetzt mit 400 ml 2 n-Salzsäure. Die organische Schicht wird abgetrennt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in 375 ml Äthanol und 125 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels durch Destillation im Vakuum wird der Rückstand mit verdünnter Natronlauge gerührt und mit Benzol extrahiert. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und hierauf im Vakuum zur Trockene eingedampft, wobei man ein gelbbraunes Öl erhält. Der Rückstand wird in 160 ml Benzol und 370 ml Hexan gelöst und an einer Kolonne von 250 g Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad I, neutral) chromatographiert. Man eluiert mit Benzol-Hexan-Mischungen 1 : 2 und 2 : 1 und hierauf mit Benzol und erhält rohes 2-Amino-5-methoxy-benzophenon, das nach Umkristallisation aus Hexan ein reines Produkt vom Schmelzpunkt 50 bis 52° liefert.

Beispiel 33

Eine Lösung von 4,0 g 2-Amino-5-hydroxy-benzophenon und 4,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid in 50 ml Pyridin wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert 10 ml Pyridin ab und fügt weitere 4,0 g Glycinäthylesterhydrochlorid und 10 ml Pyridin zu. Man setzt das Erhitzen unter Rückfluß 10 Stunden fort. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in Benzol und Wasser verteilt. Ein braungefärbter Rückstand, der in beiden Flüssigkeitsphasen unlöslich ist, wird abfiltriert; er ist rohes 7-Hydroxy-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 270 bis 272° (Zersetzung). Rekristallisation aus Acetonitril liefert ein Produkt, das bei 289 bis 291° schmilzt. Weitere Mengen des Reaktionsprodukts (Schmelzpunkt 271 bis 274°) können durch Neutralisation der wäßrigen Schicht mit Natriumbicarbonat erhalten werden; Gesamtausbeute: 3,4 g. Durch Umkristallisation aus Acetonitril steigt der Schmelzpunkt auf 282 bis 284°.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: 5,4 g 2-Amino-5-methoxy-benzophenon in 100 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure werden 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Während des Eindampfens zur Trockene im Vakuum scheidet sich ein kristallisier-

tes Produkt ab. Der Rückstand wird in etwa 100 ml Wasser gelöst und sorgfältig mit Natriumbicarbonat neutralisiert. Das gelbliche kristallisierte Produkt wird abfiltriert und aus Benzol—Hexan umkristallisiert. Man erhält 2-Amino-5-hydroxy-benzophenon vom Schmelzpunkt 127 bis 128°.

Beispiel 34

Eine Lösung von 23,15 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon und 32,4 g α -Amino-phenyllessigsäureäthylesterhydrochlorid in 150 ml Pyridin wird 22 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei man gelegentlich Pyridin abdestilliert und das Volumen durch Zusatz von frischem Pyridin konstant hält. Schließlich entfernt man das Pyridin im Vakuum und verteilt das erhaltene Öl in Äther und Wasser. Das unlösliche Material wird abfiltriert und mit Wasser und Äther gewaschen, wobei man 18,1 g eines Produkts vom Schmelzpunkt 255 bis 257° erhält. Dieses wird zuerst mit Aceton extrahiert und der unlösliche Rückstand aus Acetonitril kristallisiert, wobei man flache farblose Prismen von 7-Chlor-3,5-diphenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 269 bis 270° erhält.

Beispiel 35

Eine Lösung von 12,5 g 1-Tyrosinäthylesterhydrochlorid und 9,3 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon in 85 ml Pyridin wird 40 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man destilliert gelegentlich etwa Pyridin ab und hält das Volumen durch Zusatz von frischem Pyridin konstant. Die Reaktionsmischung wird hierauf im Vakuum eingedampft und der Rückstand in 150 ml Äther und 50 ml Wasser verteilt. Die Ätherschicht wird mit 50 ml Wasser extrahiert und hierauf mit 100 ml 1,5 n-Salzsäure behandelt, was die Bildung von unlöslichem Hydrochlorid zur Folge hat. Dieses wird abfiltriert, mit Äther gewaschen und hierauf mit 5 n-Ammoniumhydroxydlösung behandelt. Die freigesetzte Base wird mit Äther extrahiert und die Ätherlösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Eindampfen erhält man einen festen Rückstand, der nicht kristallisiert werden konnte. Aus diesem Grunde wird die Reinigung über das unlösliche Hydrochlorid wiederholt; Ausbeute 6,4 g. Die schließlich erhaltene Base wird langsam aus einer Mischung von Äther und Petroläther kristallisiert. Man kristallisiert dreimal aus Benzol um und erhält farblose Nadeln von 7-Chlor-5-phenyl-3-(4'-hydroxybenzyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 151 bis 153°.

Beispiel 36

Eine Suspension von 30 g dl-Methionin in 200 ml wasserfreiem Methanol wird mit Chlorwasserstoff gesättigt und hierauf 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Man dampft im Vakuum ein und konzentriert das erhaltene Öl zweimal unter Zusatz von Benzol, um die Methanolspuren zu entfernen. Hierauf wird mit 150 ml Pyridin verdünnt. Die Lösung wird mit 23,15 g 2-Amino-5-chlor-benzophenon versetzt und hierauf 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Pyridin im Vakuum und kristallisiert das erhaltene Öl aus Methanol, wobei man Methionin erhält. Die Mutterlauge wird im Vakuum eingedampft und aus einer Mischung von Äther und Petroläther kristallisiert, wobei man 2 g eines Produkts vom Schmelzpunkt 176° erhält. Umkristallisation aus Äthanol liefert längliche Plättchen vom 7-Chlor-3-(2'-methylmer-

captoäthyl)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 179 bis 180°.

Beispiel 37

Eine Mischung von 20 g 2-Amino-5-chlor-2'-fluor-benzophenon und 35 g Glycinäthylesterhydrochlorid wird 18 Stunden in 200 ml Pyridin erhitzt, das 0,5 ml Piperidin enthält. Man destilliert die Mischung, bis 100 ml Pyridin übergegangen sind, und gießt den Rückstand hierauf in Wasser. Das restliche Pyridin wird mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und das Produkt mit zweimal je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden vereinigt, mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck und erhält ein Öl, das in Aceton gelöst wird. Man behandelt mit Aktivkohle, filtriert und kristallisiert aus einer Mischung von Aceton und Hexan um, wobei man 7-Chlor-5-(2'-fluor-phenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on in Form von weißen Nadeln und vom Schmelzpunkt 205 bis 206° erhält; Ausbeute: 11 g.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden: Eine Mischung von 176 g o-Fluor-benzoylchlorid und 64 g p-Chloranilin wird unter Rühren auf 180° erhitzt. Bei dieser Temperatur versetzt man mit 87 g Zinkchlorid und steigert die Temperatur auf 200 bis 205° und hält sie 40 Minuten dort. Die goldfarbene Schmelze wird durch sorgfältigen Zusatz von 500 ml 3 n-Salzsäure abgeschreckt und die erhaltene Mischung 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die saure Lösung wird dekantiert und der Vorgang dreimal wiederholt, um die gesamte o-Fluor-benzoesäure zu entfernen. Der graue granulatformige Rückstand wird in 300 ml 75%iger (Vol./Vol.) Schwefelsäure gelöst und 40 Minuten zur vollständigen Hydrolyse unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird über 1 kg Eis gegossen und mit Wasser auf 2 l verdünnt. Das organische Material wird viermal mit je 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden zweimal mit je 500 ml 3 n-Salzsäure zur Entfernung von Spuren von p-Chloranilin, sodann dreimal mit je 500 ml 5 n-Natronlauge zur Entfernung von o-Fluorbenzoesäure und schließlich zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Methylenchloridextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt, wobei man rohes 2-Amino-5-chlor-2'-fluor-benzophenon erhält, das nach Umkristallisation aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 94 bis 95° liefert.

Beispiel 38

Eine Mischung von 15,9 g 2-Amino-5-chlor-3'-fluor-benzophenon und 26,6 g Glycinäthylesterhydrochlorid wird in 100 ml Pyridin, das 0,3 ml Piperidin enthält, 16 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wird in 1 l Wasser gegossen und dreimal mit je 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden vereinigt, dreimal mit je 100 ml 1,5 n-Salzsäure gewaschen, bis das gesamte Pyridin als Hydrochlorid entfernt ist. Schließlich wäscht man zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Der Rückstand wird aus

Aceton umkristallisiert und liefert weiße Prismen von 7-Chlor-5-(3'-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 200 bis 201°; Ausbeute: 9,1 g.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: Eine Mischung von 88 g m-Fluor-benzoylchlorid und 32 g p-Chloranilin wird unter Rühren auf 180° erhitzt. Bei dieser Temperatur versetzt man mit 44 g Zinkchlorid und steigert die Temperatur auf 200 bis 205°. Diese Temperatur hält man 40 Minuten aufrecht. Die goldfarbene Schmelze wird durch sorgfältigen Zusatz von 500 ml 3 n-Salzsäure abgeschreckt und die erhaltene Mischung 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die saure Lösung wird dekantiert und dieser Vorgang dreimal wiederholt, um die gesamte m-Fluorbenzoesäure zu entfernen. Der graue granulatformige Rückstand wird in 300 ml 75%iger (Vol./Vol.) Schwefelsäure gelöst und 40 Minuten zur vollständigen Hydrolyse unter Rückfluß erhitzt. Die heiße Lösung wird auf 1 kg Eis gegossen und mit Wasser auf 2 l verdünnt. Das organische Material wird viermal mit je 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird zweimal mit je 500 ml 3 n-Salzsäure zur Entfernung von Spuren von p-Chloranilin, sodann dreimal mit je 500 ml 5 n-Natronlauge zur Entfernung von m-Fluor-benzoesäure und schließlich zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Methylenchloridextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Man erhält rohes 2-Amino-5-chlor-3'-fluor-benzophenon, das nach Umkristallisation aus Methanol gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 90 bis 91° liefert.

Beispiel 39

Eine Mischung von 8,5 g 2-Amino-5-brom-2'-fluor-benzophenon und 8,3 g Glycinäthylesterhydrochlorid wird 17 Stunden unter Rückfluß in 75 ml Pyridin erhitzt, welches 0,1 ml Piperidin enthält. Die Reaktionsmischung wird in 1 l Wasser gegossen und dreimal mit je 200 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden vereinigt, dreimal mit je 100 ml 1,5 n-Salzsäure gewaschen, bis das gesamte Pyridin als Hydrochlorid entfernt ist. Sodann wäscht man zweimal mit je 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das rohe Reaktionsprodukt wird durch Chromatographie an Aluminiumoxyd (Aktivitätsgrad III) unter Verwendung von Benzol als Eluierungsmittel von nicht umgesetztem Amino-benzophenon gereinigt. Durch Umkristallisation der bei 186 bis 187° schmelzenden Fraktion aus Aceton—Petroläther erhält man weiße Nadeln von 7-Brom-5-(2'-fluorphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 187 bis 188°; Ausbeute: 3,2 g.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden: Zu einer Mischung von 580 g o-Fluor-benzoylchlorid und 265 g p-Bromanilin setzt man unter Rühren bei 180° 262 g Zinkchlorid zu. Man erhitzt weiter auf 195 bis 205° und hält diese Temperatur 2 Stunden. Die Reaktionsmischung wird hierauf durch sorgfältigen Zusatz von 500 ml 3 n-Salzsäure abgeschreckt und die erhaltene Mischung 5 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Die saure Lösung wird dekantiert und dieser Vorgang dreimal zur Entfernung der gesamten o-Fluor-benzoesäure wiederholt. Der Rückstand wird 20 Stunden mit 1 l 60%iger (Vol./Vol.)

Schwefelsäure hydrolysiert. Das organische Material wird viermal mit je 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden zweimal mit je 500 ml 3 n-Salzsäure zur Entfernung von Spuren von p-Bromanilin, sodann dreimal mit je 500 ml 5 n-Natronlauge zur Entfernung von o-Fluor-benzoesäure und schließlich zweimal mit je 200 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die Methylenchloridextrakte werden über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt, wobei man rohes 2-Amino-5-brom-2'-fluor-benzophenon erhält. Nach Umkristallisation aus Methanol erhält man gelbe Nadeln vom Schmelzpunkt 101 bis 102°.

In analoger Weise, wie vorstehend beschrieben, können die folgenden Verbindungen erhalten werden:

8-Nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; farblose Prismen; Schmelzpunkt 252° (Zersetzung).
6-Nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; gelbe Nadeln; Schmelzpunkt 297 bis 299° (Zersetzung).

7-Methylsulfinyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; gelbe Nadeln; Schmelzpunkt 254° (Zersetzung).

2',7-Bis-(trifluormethyl)-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; farblose Plättchen; Schmelzpunkt 226 bis 227°.

7-Brom-8-methoxy-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; Schmelzpunkt 260,5 bis 261,5°.

7-Chlor-5-(2'-methoxyphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; Schmelzpunkt 205,5 bis 206,5°.

7-Chlor-5-(3'-methoxyphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; Schmelzpunkt 219 bis 221°.

7-Chlor-5-(4'-methoxyphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; Schmelzpunkt 212 bis 214°.

9-Nitro-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on; gelbe Nadeln; Schmelzpunkt 144 bis 145°.

Beispiel 40

a) 5-(2'-Trifluormethyl-phenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on wird in analoger Weise, wie in Beispiel 39 beschrieben, hergestellt. Das Produkt bildet fast farblose Prismen vom Schmelzpunkt 187 bis 188°.

b) 7,3 g 5-(2'-Trifluor-methylphenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on werden bei 0° in 58,4 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Sodann versetzt man im Laufe von etwa 15 Minuten mit 3,22 g Kaliumnitrat unter Rühren. Man hält die Reaktionsmischung 30 Minuten bei 0° und läßt hierauf 1 Stunde bei 25° stehen. Schließlich wird 3 Stunden auf 50° erhitzt. Nach dem Stehen über Nacht bei 25° wird die gelbe Lösung auf 250 g Eis gegossen und der erhaltene Niederschlag abfiltriert. Dieser wird gründlich mit verdünnter Ammoniumhydroxydlösung, verdünnter Essigsäure und Wasser gewaschen. Durch Kristallisation aus Aceton—Benzol erhält man 7-Nitro-5-(2'-trifluormethyl-phenyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on vom Schmelzpunkt 233 bis 235° (mikrokristallin, leichtgelblich gefärbt). Aus der Mutterlauge und dem Filtrat kann eine weitere Menge des Reaktionsproduktes erhalten werden; Schmelzpunkt 231 bis 233°; Ausbeute: 56,6%. Durch Umkristallisieren aus Aceton—Methanol erhält man eine Analysenprobe in Form von leichtgelb gefärbten hexagonalen Prismen vom Schmelzpunkt 233 bis 234°.

This Page Blank (uspto)

Beispiel 41

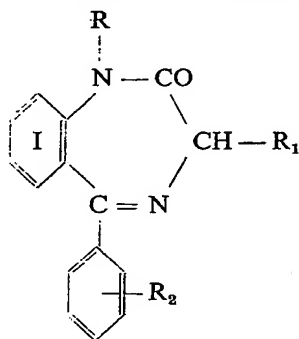
Eine Lösung von 5,8 g (25 mM) 2-Amino-5-chlorbenzophenon und 3,5 g (25 mM) Glycinäthylesterhydrochlorid in 50 ml Dimethylformamid wird 24 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Die Lösung wird hierauf in 200 ml Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Öl verfestigt sich nach kurzer Zeit, wird abfiltriert, in Methylenchlorid gelöst und dreimal mit je 100 ml 0,5 n-Salzsäure extrahiert. Der saure Extrakt wird hierauf mit Alkali auf den pH-Wert 7 gebracht und dreimal mit je 150 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird getrocknet und mit Äther behandelt. Es bilden sich Kristalle von 7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on (0,1 g), die abfiltriert werden und sich mit dem gemäß Beispiel 1 erhaltenen Produkt identisch erweisen.

Beispiel 42

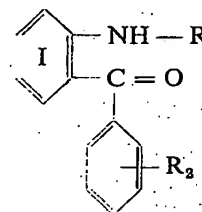
0,5 g 2-Amino-5-chlorbenzophenon werden mit 1 g Glycinäthylesterhydrochlorid 5 Minuten auf 200° erhitzt. Die Mischung wird hierauf gekühlt und mehrere Male mit 5 n-Salzsäure extrahiert. Der saure Extrakt wird neutralisiert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösung wird getrocknet und im Vakuum eingedampft. Den Rückstand kristallisiert man aus Äther, wobei man 7-Chlor-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on (0,1 g) erhält, das mit dem gemäß Beispiel 1 erhaltenen Produkt identisch ist.

PATENTANSPRUCH:

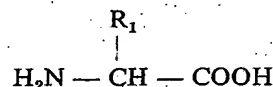
Verfahren zur Herstellung von 3H-1,4-Benzodiazepin-2(1H)-on-derivaten der allgemeinen Formel



worin R ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Alkenyl- oder Aralkylgruppe, R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl-, Alkylmercaptoalkyl-, Hydroxyaralkyl- oder Arylgruppe und R₂ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl-, Alkoxy- oder Trifluormethylgruppe bedeutet und der Ring I durch eine Trifluormethylgruppe monosubstituiert oder durch Halogenatome, Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxyalkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, Nitro-, Amino- oder Acylaminogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 2-Amino-benzophenon der allgemeinen Formel



worin R und R₂ die oben angegebene Bedeutung besitzen und der Ring I durch eine Trifluormethylgruppe monosubstituiert oder durch Halogenatome, Alkyl-, Alkoxy-, Alkylmercapto-, Hydroxyalkylmercapto-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Hydroxy-, Nitro- oder Acylaminogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, oder dessen Salze bei einer Temperatur von mindestens 80°C und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base der Pyridin-, Chinolin- oder Piperidinreihe mit einer α-Aminosäure der allgemeinen Formel



einem funktionellen Derivat oder einem Salz einer solchen Verbindung umsetzt und gegebenenfalls anschließend das erhaltene Reaktionsprodukt in an sich bekannter Weise nitriert, Nitrogruppen mittels Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel zu Aminogruppen reduziert und letztere acyliert.

This Page Blank (uspio)